

Universitatea de Medicină
și Farmacie "Gr. T. Popa" Iași


OVIDIU BRUMARIU
INGRITH MIRON
MIHAELA MUNTEANU



**ELEMENTE PRACTICE
DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT
ÎN HEMATOLOGIA ȘI NEFROLOGIA
PEDIATRICĂ**




JUNIMEA


UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "GR. T. POPA" IAȘI

Ovidiu Brumariu
(coordonator)
Ingrith Miron
Mihaela Munteanu

**ELEMENTE PRACTICE
DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT
ÎN HEMATOLOGIA ȘI NEFROLOGIA PEDIATRICĂ**

**SPONSORI: - S.C. SOFMEDICA S.R.L. BUCUREȘTI
- BEAUFOR IPSSEN PHARMA**

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
BRUMARIU, OVIDIU

Elemente practice de diagnostic și tratament în
hematologia și nefrologia pediatrică / Ovidiu Brumariu
(coord.), Ingrith Miron, Mihaela Munteanu – Iași: Junimea,
2008

ISBN 978-973-37-1296-1

I. Miron, Ingrith
II. Munteanu, Mihaela

616.15-053.2

616.61-053.2

© OVIDIU BRUMARIU

© INGRITH MIRON

© MIHAELA MUNTEANU

© EDITURA JUNIMEA, IAȘI – ROMÂNIA

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "GR. T. POPA" IAȘI

Ovidiu Brumariu
(coordonator)
Ingrith Miron
Mihaela Munteanu

**ELEMENTE PRACTICE
DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT
ÎN HEMATOLOGIA
ȘI NEFROLOGIA PEDIATRICĂ**



EDITURA JUNIMEA
IAȘI – 2008

AUTORI

- Ovidiu Brumariu**, Prof. Univ, doctor în medicină
Medic primar pediatrie și nefrologie pediatrică
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa” Iași
- Florentina Cucer**, asistent universitar, doctorand în pediatrie
Medic primar pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa” Iași
- Cristina Gavrilovici**, conf. univ, doctor în medicină
Medic specialist pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa” Iași
- Codruța Iliescu-Halițchi**, asistent universitar, doctor în medicină
Medic specialist Pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa” Iași
- Ingrith Miron**, conf. univ, doctor în medicină
Medic primar pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa” Iași
- Robert Müller**, asistent universitar, doctor în medicină
Medic specialist Pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa” Iași
- Mihaela Munteanu**, șef lucrări, doctor în medicină
Medic primar pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa” Iași
- Radu Russu**, doctor în medicină
Medic primar pediatrie
Clinica a IV-a Pediatrie, UMF „Gr.T. Popa” Iași



Cuprins

Cuvânt înainte	5
Prefață	7
Partea I. HEMATOLOGIE	9
Capitolul 1. Sindromul anemic	
(<i>O. Brumariu, Robert Müller</i>)	11
1.1. Date generale	11
1.2. Clasificare	12
1.3. Tablou clinic general	13
1.4. Plan de investigare a unei anemii	13
1.5. Anemia nou-născutului și sugarului	14
1.6. Anemii carentiale	15
1.7. Anemia megaloblastică	20
1.8. Sindroame anemice în diferite boli sistemice	24
1.9. Anemiile hemolitice în pediatrie (<i>Ingrith Miron</i>)	26
1.9.1. Anemii prin deficiență de membrană eritocitară	29
1.9.2. Anemii hemolitice prin deficite enzimaticice	34
1.9.3. Sindroamele talasemice	36
1.10. Insuficiențe medulare (IM) (<i>Ingrith Miron</i>)	42
Capitolul 2. Bolile hemoragice	
(<i>O. Brumariu</i>)	52
2.1. Mecanismele hemostazei (scurt rapel fiziologic)	52
2.2. Deficiențe ereditare a factorilor coagulării	57
2.3. Purpurele trombocitare	64
2.4. Purpure vasculare	69
Capitolul 3. Bolile maligne	
(<i>Ingrith Miron</i>)	71
3.1. Neoplaziile perioadei neo-natale	71
3.2. Boala Hodgkin la copil	75
3.3. Limfoamele nonhodgkiniene la copil	81
3.4. Leucemiile acute ale copilului	91
3.4.1. Leucemia acută limfoblastică	92
3.4.2. Leucemia acută mieloidă (LAM)	100



3.5. Leucemiile cronice la copil	104
3.5.1. Leucemia mieloidă cronică de tip adult (Ph pozitivă)	104
3.5.2. Leucemia mielomonocitară juvenilă	106
3.6. Neuroblastomul (NB)	107
3.7. Histiocitoza Langerhans	112
Partea a II-a. NEFROLOGIE	121
Capitolul 1. Metode de explorare a aparatului reno-urinar (Mihaela Munteanu)	123
Capitolul 2. Hipertensiunea arterială (HTA) la copil (O. Brumariu, Cristina Gavrilovici)	134
Capitolul 3. Insuficiența renală acută (O. Brumariu, R. Müller)	177
Capitolul 4. Insuficiența renală cronică (O. Brumariu, Codruța Halițchi-Iliescu)	194
Capitolul 5. Sindromul nefrotic (O. Brumariu, Florentina Cucer)	226
Capitolul 6. Glomerulonefritele acute (postinfecțioase) (Mihaela Munteanu)	239
Capitolul 7. Hematurii persistente sau recidivante (O. Brumariu)	250
7.1. Nefropatia cu IgA (Boala Berger)	250
7.2. Sindromul Alport	257
Capitolul 8. Glomerulonefrita membranoproliferativă (Mihaela Munteanu)	264
Capitolul 9. Glomerulopatia membranoasă (Mihaela Munteanu)	273
Capitolul 10. Infecția tractului urinar	283
(O. Brumariu, Mihaela Munteanu)	283
Capitolul 11. Refluxul vezico-ureteral (O. Brumariu, R. Russu)	294
Lista abrevierilor	301

CUVÂNT ÎNAINTE

Dezvoltarea actuală a tehnicii a determinat o explozie a informației medicale. Acesta a fost motivul pentru care am considerat necesar ca periodic, informația medicală verificată, să fie cuprinsă într-un tratat actualizat.

Intenția autorilor a fost de a cuprinde în această carte noțiuni esențiale, din domeniul nefrologiei și hematologiei pediatrice, absolut necesare atât studenților, cât și medicilor rezidenți.

Astfel, tratatul de față prezintă numai afecțiunile cele mai frecvent întâlnite în practica medicală. La baza acestei cărți se află, pe lângă un bogat material bibliografic și experiența clinică acumulată în mai bine de 15 ani de către colectivul nostru, în aceste domenii de activitate.

Aș dori ca tratatul de față să nu fie un final, ci un punct de plecare pentru tinerii mei colegi, care, peste un timp, să-l mărească și să-l completeze.

La terminarea activității laborioase de redactare a cărții, îmi revine plăcuta datorie de a mulțumi tuturor colaboratorilor pentru concursul lor prețios.

Îmi exprim speranța ca această carte să fie primită cu interes, dovedindu-se utilă atât studenților, cât și medicilor pediatri, pentru binele copilului bolnav.

Prof.Dr. Ovidiu Brumariu

PREFAȚĂ

Practica pediatrică, de la nou născut și până la adolescent, este privită azi prin prisma unei sinteze vaste și complexe a numeroase discipline medicale impunând ca periodic să se facă o revizuire cu aducere la zi a materialului informativ acumulat cu o prezentare sistematizată și practică a acestuia.

Plecând de la acest deziderat, prestigiosul colectiv medical de la Clinica IV de Pediatrie de la Universitatea „Gr.T. Popa” din Iași a pornit la redactarea lucrării „Elemente practice de diagnostic și tratament în Hemato-oncologia și Nefrologia Pediatrică” proaspăt ieșită din teascurile tipografiei.

Pentru a-l realiza la standarde maxime de calitate au abordat, așa cum era și normal, domeniile în care prin preocuparea zilnică au acumulat o mare experiență medicală.

Nefrologia pediatrică și hemato-oncologia copilului au cunoscut în ultimele decenii progrese remarcabile sub aspectul dobândirii de noi cunoștințe, a îmbogățirii arsenalului terapeutic și a conceperii unor norme de tratament adecvate copilului în urma cărora au fost recunoscute, de o bună bucată de vreme, ca sub specialități ale pediatriei.

Structural cartea este împărțită în două mari părți, de nefrologie pediatrică dezvoltată în zece capitole și de hemato-oncologie în trei capitole. De fapt, este o reflectare a celor două mari profile de patologie pe care clinica le acoperă în tratamentul copiilor cu aceste tipuri de boli din zona Moldovei.

Lucrarea realizează o fericită îmbinare între experiența medicală solidă și îndelungată a autorilor și sistematizarea datelor actuale din literatura de specialitate, completate cu cele mai actuale surse bibliografice.

Prin calitățile menționate, cartea este utilă nu numai specialiștilor pediatri, ci și rezidenților în formare, medicilor de familie și chiar studenților chemați să asigure asistența medicală în schimbul de mâine.

Consider că lucrarea este o reușită didactică, științifică și editorială, elaborată și dăruită de autori cu dragoste, pricepere, pasiune și înalt profesionalism și o recomand cu căldură pentru consultare.

Prof. Dr. Sabău Ioan

Clinica I Pediatrie

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara

Partea I. HEMATOLOGIE

Capitolul 1

SINDROMUL ANEMIC

O. Brumariu, Robert Müller

1.1. Date generale

Eritropoeza normală

În perioada fetală, eritropoeza umană este dependentă în primul rând de factori proprii fetalii, deoarece eritropoetina (EPO) umană nu poate traversa placentă. În trimestrele I și al II lea de sarcină, EPO este produsă în ficatul fetal de celule specializate aparținând sistemului monocito-macrofagic, secreția fiind apoi progresiv preluată de rinichi în cursul celui de al III lea trimestru și în prima săptămână de viață extrauterină. În procesul eritropoezei, celula pluripotentă mieloidă medulară se diferențiază în celule progenitoare pe liniile eritrocitare (BFU-E, CFU-E), granulomielocitară (CFU-GM) și megacariocitară (CFU-M) sub influența a multipli factori de micromediu medular produși de macrofage, limfocite și celule stromale.

Eritropoetina este o glicoproteină de 30-39kD ce se fixează pe receptori specifici de pe suprafața precursorilor eritroizi, stimulând diferențierea și maturarea până la eritrocitul matur.

Hipoxia crește nivelul *adenozinei*, a unor prostanoizi (*PGE2*, *PGI2*) și al *radicalilor liberi de oxigen* (hiperoxidul). Acești factori, prin intermediul *proteinei G*, cresc producția de *adenilciclază* (AC) care crește la rândul său nivelurile de *AMPc*. *AMPc* este responsabil de creșterea nivelurilor de fosfoproteine care joacă un rol important în stadiul transcripțional al eritropoetinei. Reglarea expresiei genei EPO este făcută printr-un mecanism oxigeno-sensibil, atât *hipoxia*, cât și *anemia* stimulând transcripția *mARN* și producția de eritropoetină.

Alți factori care participă la maturarea eritrocitului sunt: *acidul folic*, *vit. B12* și alte *oligoelemente*.

Durata de viață a eritrocitului este de aproximativ *120 zile*. Ea este influențată de concentrația diferitelor tipuri de *Hb* (*Hb A1* = 96,5% ; *Hb A2* = 3,5%), capacitatea enzimatică, structura membranei și factori extraeritrocitari.

Eritrocitul matur este o celula anucleată, ceea ce înseamnă că nu poate sintetiza proteinele necesare proceselor de reparație celulară și enzimele necesare metabolismului celular, având astfel o durată de viață redusă comparativ cu alte celule. Absența mitocondriilor face imposibilă și generarea ATP prin procese de fosforilare oxidativă în cadrul ciclului Krebs, metabolizarea intraeritocitară a glucozei făcându-se în proporție de 90% pe calea glicolizei anaerobe Embden-Meyerhof și 10% pe calea aerobă a șuntului pentozo-fosfatilor.

1.2. Clasificare

I. Clasificare morfologică în funcție de volumul eritocitar mediu (VEM), anemiile se clasifică în :

1. Macrocitare (VEM > 110 m³) : cuprind anemiile prin deficit de vit. B12, acid folic, afecțiuni hepatice, hipotiroidism
2. Normocitare (VEM = 80-100 m³) : cuprind anemiile hemolitice, posthemoragice și aplastice
3. Microcitare (VEM < 80m³) : cuprind anemia feriprivă, talasemiile, anemiile produse prin deficit de vitamina B6

II. Clasificare funcțională intervenția măduvei osoase în compensarea sindromului anemic clasifică anemiile în :

1. Anemii regenerative : anemii hemolitice și posthemoragice
2. Anemii aregenerative : anemii aplastice și carentiale

III. Clasificare patogenică se face în funcție de locul unde se produce defectul ce generează anemia :

1. Tulburări de producție : anemii aplastice, IRC, anomalii de sinteză ADN (deficit de vit. B12, acid folic), anomalii de sinteză a Hb (deficit de sinteză a hemului în porfirii, intoxicații cu Pb sau deficit de sinteză a globinei în hemoglobinopatii), anemii prin carență de oligoelemente
2. Procese de distrucție : anemii hemolitice :
 - intrinseci
 - extrinseci : imune sau datorate unor factori fizici, chimici, mecanici (proteze valvulare, sindrom hemolitic și uremic).
3. Inhibiția citodiabazei în hipersplenism
4. Mecanisme necunoscute : anemia sideroblastică, anemia diseritropoetică, anemia din boli inflamatorii.

1.3. Tablou clinic general

Scăderea Hb determină paloarea tegumentelor și mucoaselor. Nu întotdeauna, însă, paloarea înseamnă anemie, sugarul fiind mai palid în somn în mod normal. Anumite tenuri (albinism, -blonzi) pot fi confundate cu paloarea anemică. Culoarea tegumentelor depinde și de pigmentație, circulație și infiltrație (paloarea pacienților cu edeme renale). Există situații de anemie mascată de poliglobulia datorată hipoxiei cronice, cum este cazul malformațiilor congenitale de cord cianogene.

Reducerea capacității de transport a O₂ duce la hipoxie tisulară și la declanșarea unor mecanisme compensatorii, în primul rând cardiace: tahicardie la eforturi mici sau în repaus, suflu sistolic funcțional audibil în toate focarele și datorat creșterii debitului cardiac prin valve normale. În caz de hipoxie anemică severă și rapid instalată, apar dureri anginoase și insuficiență cardiacă hipodiastolică. Anemia lent instalată este mai bine tolerată hemodinamic. Dacă anemia devine cronică poate determina insuficiență de creștere staturo-ponderală și deficit al capacității cognitive.

1.4. Plan de investigare a unei anemii

Dozarea Hb și Ht - diagnosticul de anemie este pus de valori ale Hb sub 10g/dL (valori normale 11-14 g/dL) și ale Ht sub 35% (valori normale 40 - 45%)

Calcularea indicilor eritrocitari:

- Constante eritrocitare:
 - Volum eritrocitar mediu - valori normale 82 - 98 m³
 - Hb eritrocitară medie - valori normale 27-31 pg
 - concentrația Hb eritrocitare medii - valori normale 32 - 35%
- Dimensiuni:
 - Suprafața hematiei - valori normale 120-135 m²
 - Diametrul hematiei - valori normale 7-7,5 mm
 - Indicele de sferocitate - valori normale 2-3

Studiul morfologiei eritrocitare (frotiul periferic) poate releva:

- corpui Howell-Jolly: resturi nucleare bazofile, rotunde ce apar post-splenectomie, în anemii diserieitropoetice sau carentiale severe
- corpui Heinz: precipitate de Hb în unele anemii hemolitice
- inelele Cabot (în formă de cifra 8) - marca anemiilor severe
- punctațiile bazofile din intoxicații cu Pb
- forma eritrocitelor: sferocite, eliptocite, acantocite, semnul de „tras la țintă”

Stabilirea caracterului regenerativ sau aregenerativ: se face prin numărarea reticulocitelor din sângele periferic, normal având valori între 2-4%.

Investigații specifice pentru stabilirea cauzei anemiei - vor fi descrise în continuare la fiecare tip de anemie.

1.5. Anemia nou-născutului și sugarului

Deși la naștere nivelurile Hb și ale Ht sunt, la nou-născutul normal, mai mari decât la celelalte vârste (15 - 16g/dL), după prima săptămână de viață se produce un declin ce persistă până la 8 săptămâni, considerat anemie fiziologică a nou-născutului. Factorul principal implicat în acest fenomen este creșterea bruscă a saturației în oxigen a sângelui arterial, ceea ce duce la scăderea consecutivă a nivelului producției de eritropoietină, cu atât mai mult cu cât la aceasta vârstă sursa principală de EPO este ficatul, mai puțin sensibil la hipoxie decât rinichiul. Factori aditionali sunt durata de viață mai redusă a EPO la nou-născut, durata de viață mai redusă a hematiilor nou-născutului și hemodiluția relativă datorată expansiunii rapide a volumului intravascular în primele săptămâni de viață.

Anemia fiziologică a nou-născutului nu necesită tratament, fiind suficientă o dietă cu aport suficient de fier și acid folic.

Aceiași factori sunt responsabili și de anemia prematurului, dar amploarea fenomenului este mult exagerată față de nou-născutul normal, Hb putând coborî la valori sub 7g/dL. De multe ori se adaugă și factori iatrogeni legați de flebotomii repetate în scop diagnostic și de monitorizare a parametrilor vitali, accidente hemoragice la naștere - mai frecvente la prematur, niveluri persistent scăzute de EPO la cei ce dezvoltă displazie bronho-pulmonară consecutiv oxigenoterapiei, hipoplazie medulară ca urmare a transfuziilor intrauterine.

Prematurul are o toleranță bună la niveluri ale Hb de până la 7g/dL, terapia transfuzională fiind condiționată mai mult de toleranța clinică decât de nivelul Hb. Nu s-a stabilit de altfel nici o corelație între corecția nivelului Hb și frecvența episoadelor de apnee și bradicardie. Când este necesar, se poate indica o transfuzie de masă eritrocitară spălată, 10-15ml/kg. Supraviețuirea plasmatică a eritrocitelor transfuzate este de cca. 30 de zile la aceasta vârstă. La nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere, tratamentul cu EPO umană recombinantă poate reduce necesarul transfuzional, doza recomandată fiind de 250UI/kg subcutanat, de 3 ori pe săptămână, timp de 6 săptămâni. Completarea rezervelor de Fe se face, la aceasta vârstă, preferabil intravenos, asociind și vitamina E ca factor antioxidant protector pentru membrana eritrocitară.

1.6. Anemii carentiale

1.6.1. Anemia microcitară hiposideremică

Este una din cele mai frecvente afecțiuni ale patologiei sugarului și copilului mic. Corpul sugarului conține cca. 0,5 g Fe elemental, cu mult mai puțin decât corpul adultului, ce conține cca. 15 g Fe elemental. Această cantitate se stochează în ultimul trimestru de sarcină și, în mod teoretic, poate fi suficientă până la vârsta de 4 luni, când apare mai mult Fe alimentar în situația unei diversificări corecte a dietei sugarului. Pentru a ajunge la o rezervă de Fe comparabilă cu a adultului, sugarul trebuie să absoarbă aproximativ 1 mg de Fe pe zi. Fe-ul se absoarbe în porțiunea proximală a intestinului subțire și duoden, dar absorbția este inhibată de numeroși constituenți alimentari (fosfați, fitați, oxalați) și favorizată doar de aciditatea gastrică și unii acizi alimentari (acidul ascorbic). Deoarece se absoarbe doar 1/10 din doza administrată, este nevoie de un aport de aproximativ 8-10 mg Fe/zi pentru a susține o rată normală de regenerare a Hb și a constitui rezerve suficiente.

Conținutul în Fe al alimentelor este variabil, laptele de mamă având cca. 1 mg/L, dar cu mare biodisponibilitate la făt, absorbția fiind de cca. 49%. Laptele de vacă, deși are aceeași cantitate de Fe, este un aliment favorizant al anemiei feriprive deoarece absorbția fierului este de doar 10%. Gălbenușul de ou este bogat în Fe (1 mg/bucată). În general, Fe din surse animale (carne, organe) are o rată a absorbției superioară față de Fe din surse vegetale (salată, spanac, morcov).

Fierul absorbit este preluat la polul distal al enterocitului de către apotransferină și apoferritină, de unde va fi preluat fie de către proteina transportoare - transferina - fie de către feritină, forma labilă de depozit. Forma stabilă de depozit este realizată de către hemosiderina din granulațiile macrofagelor tisulare și medulare. Cea mai mare parte a Fe din organism se găsește în Hb și proteinele de depozit și transport, o mică parte fiind conținută în mioglobina și în enzimele ce participă la procesele celulare de oxido-reducere.

În afara pierderilor sangvine menstruale, fierul nu are o cale fiziologică de eliminare din organism, exceptând cantitățile mici de Fe enzimatic pierdute prin descuamarea pielii și a epiteliilor digestive. Stocajul excesiv în condiții patologice generează afecțiuni precum hemosideroza și hemocromatoza.

Cauzele anemiei feriprive

Principalele cauze ale anemiei feriprive sunt :

1. Greutate mică la naștere (prematuri, dismaturi, gemelaritate, nașteri multiple).
2. Carența maternă de Fe.

pro. pro. duod
+ acid gastr
acid ascorbic
- fosfați, fitați
1 mg Fe / zi (8-10 mg Fe / zi)

3. Alimentatie artificială precoce cu lapte de vacă sau preparate nesuplimentate cu Fe.
4. Greseli în alimentație (lipsa suplimentării cu Fe, diversificări greșite ori întârziate).
5. Pierderi de sânge.
 - A. Perinatale: sîngerări placentare, placenta praevia, ruptura cordonului ombilical sau pensarea precoce a acestuia.
 - B. Postnatale: ipersensibilitate la proteinele laptelui de vacă, leziuni anatomice (diverticul Meckel, polipi intestinali, hernia hiatală, reflux gastroesofagian, ulcer). La copilul mai mare pot fi generate de epistaxis, parazitoze, gastrite sau ulcere, purpura Hennoch-Schönlein, hemosideroza pulmonară, hemodializă, traumatisme, iar la adolescente - de pierderi menstruale (cloroză).

Manifestări clinice

Paloarea este cel mai frecvent semn. În anemiile moderate (Hb = 10 - 8 g%) creșterea 2,3 DGP intraeritocitar apare ca un mecanism adaptativ ce favorizează eliberarea oxigenului din Hb, ameliorând hipoxia tisulară. Anorexia are drept cauză scăderea turnover-ului epiteliilor digestive și reducerea acidității gastrice (ce defavorizează și mai mult absorbția Fe), uneori asociată cu tendința de a ingera substanțe nealimentare - geofagie (pica). Disfagia, glosita (sdr. Plummer-Wilson) și modificarea fanerelor (păr uscat și friabil, koilonichie, piele uscată) apar doar în carențe martiale cronice.

În anemiile grave (Hb < 7g/dL) și rapid instalate pot apărea tahicardie, cardiomegalie, sufiu sistolic, putând ajunge la insuficiență cardiacă hipodiastolică.

Iritabilitatea se remarcă și în anemiile ușoare și se datorează scăderii monoamin-oxidazei în tesutul nervos.

Hipotonia musculară, deficiențele cognitive, imunitatea nespecifică diminuată și splina palpabilă (10-15 % cazuri) sunt apanajul carențelor martiale severe și vechi, necorectate.

Laborator: se remarcă o secvențialitate biochimică a instalării anemiei:

1. Dispariția rezervelor tisulare (etapele pre-latentă și latentă ale carenței martiale, când Hb și Fe seric sunt normale).

Hemosiderina (măduvă osoasă, ficat) scăzută evidențiabilă pe frotiul medular.

Feritina circulantă - forma de depozit mobil al Fe - este cel mai bun marker de evaluare a rezervelor, patognomonică fiind scăderea sub 35 ng/l.

Scăderea Fe seric (sub 60 mg %) evidențiabilă prin creșterea capacității de legare a serului (peste 300-350 mg %), indicele de saturare a transferinei sub 15 %, porfirinele eritrocitare libere (FEP) sub 50 mg %.

FEP < 50 mg %

Erotiul de sânge periferic : hematii mici încărcate slab cu Hb, deformate (microcite, hipocromie, poikilocitoză : HEM sub 27 pg, VEM sub 80 m³, CHEM sub 30%), leucocite normale.

Trombocitele crescute (mai ales în anemiile datorate unor hemoragii), sau în cazuri grave scăzute (deficit de Fe și folati).

Măduva : hipercelulară, ineficientă maturativ, fără rezerve de hemosiderină (colorația albastru de Prusia).

Diagnostic diferențial

Alte anemii hipocrome microcitare

1. Intoxicația cu Pb se diferențiază prin existența granulațiilor bazofile în hematii, creșterea protoporfirinei eritrocitare, porfirine urinare prezente, plumbemie crescută. *In situațiile de deficit cronic marțial s-a demonstrat creșterea absorbției intestinale a Pb și producerea unei intoxicații cronice latente. Această intoxicație cu plumb poate accentua tulburările cognitive ale copilului și poate participa la accentuarea unor tulburări neurologice întâlnite în special la mării prematuri.*

2. Anemia intrainfecțioasă are drept cauză principală deturnarea Fe în sistemul reticulo-endotelial și se caracterizează prin normocromie, microcitoză, capacitate de fixare a serului scăzută, feritina circulantă normală sau crescută.

3. Beta talasemia minoră - se caracterizează prin anemie microcitară, bilirubină indirectă crescută, Hb A2 crescută, Fe seric și rezerve de Fe crescute. *Când se asociază cu anemia carențială, este o situație dificil de interpretat, deoarece HbA2 scade și în anemia carențială. Dozarea feritinei poate fi un element de diagnostic în aceste cazuri.*

4. Anemiile sideroblastice se datorează unor tulburări în formarea hem-ului, sunt microcitare, cu Fe seric crescut și „ring” sideroblaști în măduvă. Pot fi piridoxino-rezistente sau piridoxino-sensibile.

5. Atransferinemia - lipsa congenitală a transferinei, uneori pierderea transferinei pe cale urinară (sindromul nefrotic impur) sau sinteză insuficientă (cirozele hepatice avansate).

Tratament

I. Preventiv

- Menținerea alimentației la sân cel puțin 6 luni
- Utilizarea unei formule de lapte îmbogățite cu Fe (6 - 12 mg/l) până la 1 an

49% absorbtie (1 mg/L)
1/10 abs.

Curativ

- 5-6 sup / zi / zi în 3-4
între mese
4-8 săptăm

- Folosirea cerealelor după vârsta de 6 luni.
- Folosirea laptelui de soia când apare o intoleranță la laptele de vacă.
- Suplimentarea cu Fe la copilul cu greutate mică: $[2-3 \text{ mg/Kgc/zi}]$
- Adăugarea vitaminei C (favorizează absorbția Fe) sau alimentelor bogate în vitamina C: carne, legume verzi, evitarea inhibitorilor absorbției Fe (oxalați, fitați, fosfați, celuloză, calciu).

II. Curativ

Se administrează preparate ce conțin Fe feros (gluconat, lactat, ascorbat, fumarat, etc).

- Ferrum Hausman: $1 \text{ ml} = 20 \text{ pic}$, $1 \text{ pic} = 2.5 \text{ mg}$ $\Rightarrow 1 \text{ ml} = 50 \text{ mg}$
- Ferronat: $5 \text{ ml} = 50 \text{ mg}$ Fe elemental (fumarat feros)
- Ferogradumet: $1 \text{ tb} = 100 \text{ mg}$ Fe elemental
- Glubifer: $1 \text{ tb} = 22 \text{ mg}$ Fe elemental

Doza curativă este de $[5-6 \text{ mg/Kgc/zi}]$ Fe elemental, fracționată în 2-3 administrări orale, de preferință între mese. La copii mari se administrează $[100-200 \text{ mg/zi}]$ Fe elemental. Tratamentul trebuie continuat până la normalizarea Hb plus 6-8 săptămâni, perioadă necesară pentru refacerea rezervelor de fier.

Verificarea răspunsului se face pe baza următoarelor repere evolutive:

- hiperplazie eritroidă medulară în 36 - 48 ore.
- corectarea Fe-ului enzimatic 24 ore.
- criza reticulocitară după 7-10 zile de la începutul tratamentului
- refacerea Hb în aproximativ 30 zile
- formarea depozitelor: 2-3 luni

● Transfuzia de masă eritocitară izogrup izo-Rh se practică extrem de rar, fiind indicată în special în situația unor hemoragii importante sau în forme grave de anemie cu Hb = 4-5 g%. Cantitatea de sânge de 3-5 ml/Kgc se administrează iv. lent pentru prevenirea supraîncărcării cardiace.

● Terapie parenterală

Este indicată în situații de compliantă scăzută la administrarea orală, la copii cu boli intestinale severe (inflamatorii, diaree cronică) sau atunci când se constată intoleranță la preparatele de Fe oral. Doza totală necesară se calculează după formula:

$$DT \text{ Fe} = (\text{Hb N} - \text{Hb reală}) / 100 \times \text{vol. sangvin (ml)} \times 3,4 \times 1,5$$

Unde: volumul sanguin = 80ml/Kgc

3,4 = indice de conversie a gramelor de Hb în mg Fe

$\frac{100}{1.5} =$ factor de multiplicare pentru rezervele tisulare

Fe injectabil : Fe sucroza = 20 mg Fe elemental/ml, fara a depăși 100mg pe zi

Efecte adverse : greturi, vărsături, inflamații la locul infecției.

Bibliografie

1. Bickel G, Nord M, Price C, Hamilton W, Cook J. Guide to measuring household food security, Alexandria, VA : U.S. Department of Agriculture, Food and Nutrition Service, 2000.
2. Alaimo K, Olson CM, Frongillo EA, Briefel R. Food insufficiency, family income, and health in U.S. preschool and school-aged children. *Am J Public Health* 2001 ; 91(5) : 781-6.
3. Nord M, Bickel G. Measuring children's food security in U.S. households, 1995-1999. Food Assistance and Nutrition Research Report No. 25. Economic Research Service, Washington, DC. U.S. Department of Agriculture, 2002.
4. Bogen DL, Duggan AK, Dover GJ, Wilson MH. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population. *Pediatrics* 2000 ; 105(6) : 1254-9.
5. Eden AN, Mir MA. Iron deficiency in 1- to 3-year-old children, a pediatric failure? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997 ; 151(10) : 986-8.
6. Geltman PL, Meyers AF, Bauchner H. Daily multivitamins with iron to prevent anemia in infancy : A randomized clinical trial. *Clin Pediatr (Phila)* 2001 ; 40(10) : 549-54.
7. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001 ; 131(2S-2) : 649S-666S.
8. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McLish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, Jimenez R, Mora LA, Gomez I, Kraushoff D. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987 ; 79(6) : 981-95.
9. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolff AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000 ; 105(4) : E51.
10. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne AC, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001 ; 107(6) : 1381-6.
11. Lozoff B, DeAndraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics* 2003 ; 112(4) : 846-54.
12. Ash DM, Tatala SR, Frongillo EA, Ndossi GD, Latham MC. Randomized efficacy trial of a micronutrient-fortified beverage in primary school children in Tanzania. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 77(4) : 891-8.
13. Pollit E, Saco-Pollitt C, Jahari A, Husaini MA, Huang J. Effects of an energy and micronutrient supplement on mental development and behavior under natural conditions in undernourished children in Indonesia. *Eur J Clin Nutr* 2000 ; 54(Suppl 2) : S80-S90.
14. Kaiser LL, Melgar-Quinonez HR, Lamp CL, Johns MC, Sutherlin JM, Harwood JO. Food security and nutritional outcomes of preschool-age Mexican-American children. *J Am Diet Assoc* 2002 ; 102(7) : 924-9.

1.7. Anemia megaloblastică

Anemia megaloblastică este caracterizată prin prezența megaloblaștilor în măduva osoasă și a macrocitelor în sângele periferic. Mecanismul apariției megaloblaștilor constă în asincronismul dintre maturarea nucleului și a citoplasmei eritrocitelor, mecanism prezent în mai mică măsură și în alte celule din organism.

Cauzele megaloblastozei

1. Deficiența de vit. B12
2. Deficiența de acid folic
3. Diverse :
 - Tulburări congenitale în sinteza ADN : anemia megaloblastică responsivă la tiamină, anemia megaloblastică asociată anemiilor diserythropoetice, Sdr. Lesch - Nyhan
 - Defecte câștigate în sinteza ADN : boli hepatice, anemii sideroblastice, leucemia mieloidă cronică, anemii aplastice
 - Megaloblastoze induse de medicamente : analogi purinici (6 mercaptopurina, azathioprina), analogi pirimidinici (5 fluorouracil), inhibitori ai ribonucleotid reductazei (citosine arabinosid, hidroxiureea)

Cauzele deficienței de vitamină B12

- a) Aport insuficient ($< 1\text{mg/zi}$) : alimente învechite, malnutriție, deficiență maternă, insuficiență de vitamina B12 în laptele de mamă, vegetarianism complet și prelungit peste 3-4 ani
- b) Defect de absorbție a vit. B12
 - Insuficiența de factor intrinsec :
 1. Anemie pernicioasă congenitală (deficiența de factor intrinsec, cu mucoasă gastrică normală)
 2. Anemie pernicioasă juvenilă (gastrită atrofică)
 3. Anemie pernicioasă juvenilă autoimună
 4. Modificări ale mucoasei gastrice (gastrite cronice, ulcer)
 - Insuficiența absorbției în intestinul subțire
 5. Malabsorbție specifică a vit. B12 : factor intrinsec anormal, captare inefficientă ileală, ingestie de chelatori (interferează absorbția vitaminei B12)

6. Afecțiuni intestinale cu malabsorbție generală: boala celiacă, insuficiența pancreatică, tuberculoza intestinală
 7. Competiție cu vitamina B12 în parazitoze intestinale
- c) *Tulburări de tranzit*: deficiență în transcobalamină
- d) Tulburări în metabolismul vit. B12
- *Congenitale*: aciduria metil malonică
 - *Câștigate*: afecțiuni hepatice, malnutriție, medicamente care blochează absorbția (contraceptive, etanol, neomicină).

Cauzele deficienței de acid folic

1. *Aport scăzut*: alimente conservate mult timp, malnutriție, prematuritate, alimentație exclusivă cu lapte de capră a sugarului
2. *Defect de absorbție* congenital sau câștigat (steatoree, gastrectomie, rezecții intestinale, antibiotice cu spectru larg, medicamente antifolice- pirimidină, barbiturice, etanol)
3. *Creșterea necesităților*: creștere rapidă, anemii hemolitice în recuperare, anemii diseritropoetice, boli maligne hematologice (leucemii), ciroze, hipermetabolism
4. *Tulburări congenitale ale metabolismului acidului folic*: sdr. Lesh Nyhan

Tablou clinic al anemiei megaloblastice

Debutul anemiei megaloblastice se produce lent prin semne puțin specifice ca paloarea, oboseala, anorexia, congestia mucoasei linguale, diaree episodică sau cronică.

Deficiența în vit. B12 are în plus următoarele caracteristici neurologice

- întârziere în dezvoltarea achizițiilor neuro-motorii sau pierderea achizițiilor deja dobândite
- apatie sau iritabilitate
- mișcări atetozice
- hipotonie
- ROT diminuate
- degenerări neurologice ale măduvei: parestezii ale membrelor, tulburări de mers (neuropatia periferică, pareze spastice cu ROT vii)

Vârsta poate orienta diagnosticul etiologic. Deficiența de foliați se produce mai ales prin insuficiența de aport în primele 6 luni, iar ulterior prin malabsorbție, pe când deficiența de vit. B12 se datorează tulburărilor de metabolism în primele 6 luni și este mai frecvent câștigată după vârsta de 1-2 ani.

Diagnostic de laborator

1. *Hemoleucograma*: Hb scăzută
2. *Indici eritrocitari*: VEM $> 110 \text{ m}^3$
3. *Frotiul relevă*
 - megalocite
 - corpi Howell Jolly
 - inele Cabot
 - punctații bazofile
4. *Celule albe*: reduse, cu polinucleare hipersegmentate
5. *Plachete*: reducere moderată
6. *Măduva osoasă*:
 - megaloblastoză,
 - mitoze frecvente
7. *Folații serici* sub 5 mg/ml
 - Creșterea acidului formimino-glutamic (FIGLU) $> 17 \text{ mg\%}$ în urină
8. *În deficitul de vit. B12*:
 - Test Schilling: eliminare urinară sub 7-8 % din doza injectată
 - concentrația serică a vitaminei B12 sub 120 g\%
 - răspuns reticulocitar la doze obișnuite de vit. B12 (5 mg/zi)
 - administrarea de factor intrinsec comercial normalizează testul Schilling
 - absorbția factorului intrinsec (FI) (se administrează FI comercial și se repetă testul Schilling. În absența FI testul este N)
 - aciditatea gastrică scăzută
 - afecțiuni ileale - investigate prin biopsie ileală și teste biochimice (vezi capitolul malabsorbției)

Tratament

Tratamentul deficienței de vitamină B12

- *Tratament preventiv*: în rezecții ileale, gastrice se prescrie vitamina B12 profilactic.
- *Tratament curativ*: se adm. vitamina B12 în doze de $25 - 100 \text{ mg/zi}$ timp de 2-3 săptămâni, apoi câte 100 mg/zi de 2 ori pe săptămână pentru normalizarea depozitelor (vitamina B12 este singura vitamină hidrosolubilă care realizează în ficat depozite suficiente pentru 3-4 ani chiar în condițiile unui aport insuficient). În

situațiile în care cauza anemiei nu poate fi confirmată, se continuă administrarea a 100mg/lună toată viața.

Pacienții cu defect de factor intrinsec răspund doar la tratamentul intramuscular, dozele folosite fiind aceleași ca și în tratamentul oral.

Pacienții cu deficit de transcobalamina răspund doar la cantități mari, de ordinul a 1000mg im. în 2-3 administrări săptămânale, de vitamina B12.

În caz de acidurie metil-malonică (diagnostic intrauterin pus prin dozarea metil-malonatului în lichidul amniotic) se administrează vitamina B12 la mămă.

Răspuns terapeutic : criza reticulocitară se înregistrează după 3-4 zile, cu maxim în 7-8 zile. Apariția normoblaștilor și dispariția megaloblaștilor în măduvă se produce în câteva ore (6-72 ore), iar modificările neurologice încep să se amelioreze după cca. 48 de ore. Pot rămâne sechele definitive atunci când leziunile sunt grave. *Este contraindicată administrarea acidului folic în aceste cazuri, deoarece poate agrava leziunile neurologice.*

Tratamentul deficienței de acid folic

1. Corectarea deficitului de acid folic prin administrarea orală a 100-200mg acid folic pe zi (1 tb = 1mg / 5 mg).
2. Îmbunătățirea dietei cu alimente nepreparate termic (acidul folic este ubicvitar în surse vegetale și animale, dar este extrem de fragil termic).
3. Monitorizarea bolnavului se face urmărind următoarele repere temporale : în 1-2 zile - revine apetitul, criza reticulocitară apare la 48 ore cu maxim în 7 zile, iar numărul megalocitelor în măduvă diminuează în cca. 24 de ore. Administrarea acidului folic trebuie făcută pe durate lungi. Dacă este tratată malabsorbția, (de exemplu dietă fără gluten în celiachie) se poate întrerupe administrarea acidului folic.

Alte anemii megaloblastice

1. **Anemia responsivă la tiamină** (vitamina B1) are transmitere autosomal recesivă și asociază anemie megaloblastică cu neutropenie și trombocitopenie, diabet insipid, diabet zaharat, atrofie optică, surditate. Cauza este reprezentată de un defect de transport al tiaminei, iar tratamentul se face cu 100 mg tiamină pe zi toată viața.
2. **Sdr. Lesh Nyhan** asociază anemie megaloblastică cu retard mental, tendința la automutilare, coreoatetoză. Cauza este scăderea enzimei hipoxantin-fosforibozil-transferaza, iar tratamentul se face cu adenină 1,5 / zi.

1.8. Sindroame anemice în diferite boli sistemice

Anemia intrainflamatorie poate apărea în boli ca RAA, ACJ, boli inflamatorii intestinale, colagenoze, boli maligne sau infecții severe care persistă peste 1 lună.

Sunt anemii normocrome, normocitare, hiporegenerative, cu Fe seric normal sau scăzut, capacitate de legare a serului diminuată și feritina circulantă crescută, însoțite frecvent de leucocitoză și sindrom inflamator nespecific.

Mecanismele de producere includ scurtarea vieții eritrocitelor prin efect direct al citokinelor proinflamatorii, deturnarea fierului spre sistemul reticulo-endotelial activat în inflamațiile prelungite, insuficiența de răspuns a măduvei la anemie, pierderi intestinale oculte.

Tratamentul este în mod esențial cel al bolii cauzatoare, în rare cazuri fiind necesare transfuzii ori stimulare medulară cu eritropoetină (malignități, SIDA).

Anemia în afecțiunile renale cronice (vezi IRC)

Anemia din bolile hepatice se caracterizează prin ușoară macrocitoză periferică, macrocitoză sau și normocitoză medulară, hematii în semn de tras la țintă pe frotiu.

Mecanismele determinante includ scurtarea duratei de viață a eritrocitelor, hipersplenismul, acantocitoză prin perturbări ale fosfolipidelor membranare, deficit de Fe prin sângerări ale varicelor esofagiene, anemie hemolitică cronică prin acumularea de Cu în hematii în boala Wilson, anemie aplastică în hepatita virală în special cu virus hepatitic B, anemie megaloblastică cauzată de deficiența de acid folic.

Tratamentul este cel al bolii de baza (sclerozarea varicelor esofagiene, sunt porto-cav, tratament antiviral splenectomie), acoperirea carentelor de Fe sau acid folic, transfuzii de sânge și de masă plachetară

în cazurile grave.

Boala oaselor de marmură în forma severă are transmitere autosomal recesivă. Măduva osoasă este progresiv sufocată de creșterea osoasă excesivă, apare hepatosplenomegalie prin reactivarea focarelor hematopoetice extramedulare și se produce închiderea orificiilor craniene (orbire, surditate). Aspectul radiologic este caracteristic, compacta fiind foarte bine conturată.

Laboratorul evidentiază, pancitopenie progresivă, normoblaști circulanți și mielocite (hematopoeză extramedulară compensatorie), hemoliză prin sechestrare splenică.

Tratamentul constă în allogrefa medulară, motivată de faptul că celula stem multipotentă se poate diferenția în osteoclaste normale.

Anemii prin infiltrație medulară

Măduva osoasă este infiltrată de celule non-neoplazice în bolile Gaucher, Niemann Pick și în cistinoză.

Boala Gaucher apare în special la copilul mare (tip I adult), mai rar la sugari în primele 6 luni (tip II infantil) sau la copilul mic (tip III juvenil).

Manifestările clinice includ hepatosplenomegalie, pancitopenie, anomalii neurologice (tipurile II și III), prezența celulei tipice Gaucher în măduva osoasă. Terapia se face prin substituție enzimatică a beta glicozidazei lisosomale.

Boala Nieman Pick constă în acumularea de sfingomielinei prin deficit de sfingomielinază.

Manifestările clinice includ hepatosplenomegalie, pată cireșie retiniană, deteriorări neurologice, celule spumoase tip Nieman Pick în măduvă. Tratament: splenectomie în caz de spline mari cu hipersplenism, transplant medular (are unele rezultate doar dacă este efectuat precoce).

Anemii sideroblastice

Sunt un grup heterogen de anemii datorate reducerii sintezei hemului prin cauze câștigate sau congenitale. Asociază hepatosplenomegalie, lipsă de răspuns la terapia marțială, disfuncții pancreatice și hepatice. Laboratorul evidențiază anemie micro sau normocitară, hipocromă, anizocitoză, Fe seric normal sau crescut, feritină circulantă crescută, iar în măduva osoasă – eritropoeză inefficientă, sideroblaști crescuți vizibili în colorația pentru Fe, precursori medulari hemolizați.

Clasificare:

1. *Congenitale*: piridoxin-responsive sau piridoxin non-responsive

2. *Câștigate*:

- după medicamente: Cloramfenicol, tuberculostatice, intoxicația cronică cu plumb
- în boli hematologice: anemii hemolitice, anemii megaloblastice
- în boli neoplazice: limfoame, leucemii
- în boli inflamatorii: artrita reumatoidă, panarterita nodoasă
- alte cauze: porfirii eritropoetice, porfirie cutanea tarda

Tratamentul se face cu doze mari de piridoxină în formele responsive (test terapeutic), program cronic de transfuzii, asociind chelatori de Fe (desferoxamina), eritropoetina, allogrefă medulară.

Bibliografie

1. Dode C, Berth A, Bourdillon F, et al: Haemoglobin disorders among Southeast-Asian refugees in France. Acta haematol 1987; 78:135-136
2. Seward SJ, Safran C, Marton KI, et al: Does the mean corpuscular volume help physicians evaluate hospitalized patients with anemia? J Gen Intern Med 1990; 5:187-191
3. Morgan DL, Peck SD: The use of red cell distribution width in the detection of iron deficiency in chronic hemodialysis patients. Am J Clin Pathol 1988; 89:513-515
4. Saxena S, Weiner JM, Carmel R: Red cell distribution width in untreated pernicious anemia. Am J Clin Pathol 1988; 89:660-663
5. Lindenbaum J: Status of laboratory testing in the diagnosis of megaloblastic anemia. 1983; 61:624-627

1.9. Anemiile hemolitice în pediatrie

Ingrith Miron

Introducere. Generalități. Definiție

- Sunt anemii cauzate de reducerea duratei de viață a hematiilor sub valoarea fiziologică de 120 de zile, datorate creșterii distrucției eritrocitare sau pierderii lor excesive și sunt însoțite de reacție reticulocitară (anemii regenerative)
- Clinic și biologic se caracterizează prin asocierea unui sindrom anemic hiperregenerativ cu un sindrom icteric cu hiperbilirubinemie indirectă
- Evolutiv există riscul de complicații metabolice (hemosideroză) cu răsunet organic multiplu

Clasificarea etiopatogenică

- anomalii intrinseci - de membrană, de enzime eritrocitare, hemoglobinopatii
- anomalii extrinseci - imunologice și neimunologice

Din punct de vedere al relației cu factorii genetici anemiile hemolitice sunt congenitale și dobândite

Anemii hemolitice congenitale

- Defecte ale membranei hematiei
 - Sferocitoza ereditară
 - Eliptocitoza ereditară

- Acantocitoza
- Stomatocitoza
- Piropoikilocitoză
- Anomalii ale enzimelor eritrocitare
 - Deficiența de glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza G-6PD
 - Deficiența de hexokinaza
 - Deficiența de piruvatkinaza,
 - Deficiența de triozofosfatizomeraza
 - Deficiența de glutathionreductaza, glutathion sintetaza
 - Deficiența de fosfofructokinază
 - Deficiența de adenozintrifosfataza
- Anomalii ale structurii sau sintezei de hemoglobină sau alte mecanisme
 - Deficiente ale hemului: porfirie congenitală eritropoetică
 - Deficiente ale globinei: hemoglobinopatii prin modificări structurale: drepapocitoza
 - Talasemiile
 - Deficite combinate
 - Hemoglobinuria paroxistica nocturnă (HPN)
- Anemii congenitale dizeritropoetice

Anemii hemolitice dobândite

Anemia hemolitica imunologica

1. Autoimună

- Anemii hemolitice autoimună: cu IgG, complement sau ambele

Idiopatică

- Anemie cu anticorpi la rece
- Anemie cu anticorpi la cald
- Anemie cu anticorpi bifazici (Donath Landsteiner)

Secundară

- Infectii: mononucleoza, citomegalia, herpes, varicela, paramixovirusuri, coxackie, Mycoplasma pneumoniae, S. Typhi
- Medicamente: aspirina, fenacetina, cefalotina, penicilina, tetraciclina, rifampicina, sulfonamidele, insulina
- Boli imune: lupus, ACJ, dermatomiozită, colita ulceroasă, sdr Evans
- Boli maligne: leucemii, limfoame, tumori ovar

2. Izoimună

- Boala hemolitică a nou-nascutului
- Transfuzia de sânge incompatibil

Anemii hemolitice neimunologice

Idiopatică Secundară

- mechanică (anemie hemolitică microangiopatică, anemia din boli cardiace, purpură trombotică trombocitopenică, hemoglobinuria de marș, sindromul hemolitic și uremic),
- toxică (chimică, veninuri, medicamente : penicilină, chinidină, fenilhidrazidă, sulfone, vitamina K, fenacetină)
- biologică (bacteriană-clostridium, E. Coli, piocianic, streptococ ; virală-Epstein Bar, herpes, virus encefalitic ; parazitara -paludism, bartoneloza)
- sechestare splenică (hipersplenism),
- boli hematologice : leucemii, limfoame, anemii aplastice

Clinica anemiilor hemolitice

- A. Paloare sclero-tegumentară
- B. Icter sclero-tegumentar
- C. Febră
- D. Astenie, fatigabilitate, scăderea performanțelor intelectuale
- E. Tahicardie, suflu sistolic la ascultația cordului
- F. Dispnee de efort
- G. Dureri lombare, abdominale în puseul hemolitic
- H. Urini închise la culoare
- I. Splenomegalie
- J. Modificări somatice, tulburări de creștere la cazurile severe și cronice, afectări ale imunității, afectare secundară a unor organe și sisteme : hepatic, cardiovascular, endocrine, ulcere ale membrelor, calculi biliari

Diagnostic de laborator

A. Hemoleucotrombogramă

1. Adesea anemia este normocitară, dar se pot întâlni aspecte variate (ex : microsferocitoză, hipocromie)
2. Frotiu : sferocite în anemia Minkovski-Chauffard, eliptocite, acantocite, schizocite în anemia microangiopatică, anemie hipocromă microcitară în talasemii, hematii în secară în siclemie

B. Testul Coombs

1. Direct
2. Indirect

- C. Reticulocite crescute
- D. Index reticulocitar $> 3\%$
- E. Studii legate de fragilitatea osmotică și autohemoliză, hemoliza în mediu acid a hematiei
- F. Grup, Rh pentru aprecierea compatibilității mama-făt și pentru terapia transfuzională.
- G. Haptoglobina serică scăzută
- H. Bilirubina neconjugată (indirectă) crescută
- I. Lactatdehidrogenaza (LDH) crescută
- J. Sideremia crescută
- K. Hemoglobinuria importantă
- L. Dozarea G6PD în anemia prin deficiență de glucozo 6 fosfat dehidrogenază
- M. Feritina crescută
- N. Studii de captare splenică a hematiilor marcate radioactiv
- O. Electroforeza hemoglobinelor
- P. Prelevări de probe bacteriologice pentru Clostridium, malarie,

1.9.1. Anemii prin deficiență de membrană eritrocitară

Sferocitoza ereditară

Definiție. Frecvență

Denumită și boala Minkowski-Chauffard boala este o anomalie hemolitică ereditară, de severitate variabilă, caracterizată prin eritrocite sferoidale, fragile osmotice, care sunt sechestrate în pulpa roșie a splinei. persistă.

Frecvența este de 1 la 5000 copii. Transmiterea este autosomal dominantă: bolnavii sunt heterozigoți, homozigoția este letală. Există și forme sporadice în 25 % din sferocitoza ereditară. Se găsesc și anomalii ale cromozomului 8.

Patogenia

Sferocitoza ereditară este un defect primar de instabilitate a membranei hematiei datorat disfuncției și deficiențelor unor proteine ale scheletului hematiei-spectrina și ankirina. 75 % din sferocitozele ereditare au un deficit moderat de spectrină (75-90%).

- ankirina este deficitară (50-75 %), mutația fiind transmisă în două forme, dominant și recesiv, evoluția este medie spre severă
- mutațiile în banda 3 apar în forma dominantă a bolii în 15-20%
- mutațiile a spectrinei sunt recesive și se întâlnesc în 5 %, boala fiind severă

- mutațiile b spectrinei sunt dominante și se întâlnesc în 15%-20%, cursul bolii e blând sau mediu.
- proteina 4-2 deficitară este rară, descrisă la japonezi

Ca urmare a acestor deficite se constată :

- sechestrarea hematiilor în splină (produsă diformabilității reduse a hematiilor) și hemoliza lor prematură la nivelul pulpei roșii a splinei unde microsferocitele sunt distruse mecanic la nivelul capilarelor înguste splenice.
- depleție a lipidelor membranare
- tendința la sferocitoză
- influx și reflux al Na sporită, deschidratare celulară
- utilizarea rapidă a adenozintrifosfatului, a creșterii glicolizei distrucție a hematiilor

Tablou clinic

- Sferocitoza ereditară poate fi prezentă și la nou-născuți (35% din sferocitoza ereditară). La nou-născut : se poate manifesta prin icter sever, favorizat și de imaturitatea enzimatică hepatică ; diagnosticul este dificil, datorită HbF, care conferă hematiei o rezistență osmotică scăzută (diagnosticul va fi temporizat ; orientativ, splenomegalie/splenectomie la unul din părinți, sau microsferocitoză sau rezistență osmotică scăzută a hematiilor în mediul hipoton).
- Principalele manifestări clinice ale SE sunt :

- paloare ;
- icter sclero-tegumentar, urini și scaune hipercrome ;
- splenomegalie + hepatomegalie.

Poate apare disociație anemie-icter : ex. anemie acută brutală fără icter, (icterul apare mai tardiv, după câteva zile necesare difuziunii bilirubinei în țesuturi) sau icter fără anemie (hemoliza cronică).

- Hemoliza acută : dureri abdominale, lombare, febră, colaps, oligoanurie, splenomegalie moderată sau absentă ;
- Hemoliza cronică : tulburări de creștere (nanism anemic), modificări de neurocraniu, facies, oase lungi, retard pubertar, litiaza biliară.

Forme clinice

1. Tara de sferocitoza ereditară în care numai autohemoliza este modificată (60% fără glucoza și 10% cu adaos de glucoza), splenectomia nu este necesară.
2. F. ușoară (20%) – eritropoieza compensează hemoliza și pacienții prezintă anemie ușoară, sau sunt asimptomatici, cu excepția complicațiilor : aplazia medulară tranzitorie (infecții cu parvovirus B19), eritropoieza inefficientă (deficit de acid

folic, sarcină), **splenomegalie** (hiperhemoliză orin infecții virale etc). anemie minoră, reticulocitoză 3-6%, spectrina reprezintă 80% din valoarea normală, fragilitatea osmotică sporită, autohemoliză (50% fără glucoză și 10% cu glucoză), asimptomatică, nu este necesară splenectomia

3. **F. tipică (70%)** – hiperproducția eritrocitară compensează doar parțial hemoliza, cu **anemie medie** ce persistă toată viața; bine tolerată; **icter** variabil ca intensitate cu urini și scaune hiperchrome (hemoliză ± icter obstructiv prin litiaza biliară); **splenomegalie** de consistență normală, progresiv accentuată cu vârsta, de mărime variabilă ± hepatomegalie, adenomegalie; **astenie, fatigabilitate; hiperpigmentație cutanată**; dezvoltarea excesivă a măduvei osoase hematoformatoare, cu lărgirea canalului medular și **deformări osoase, facies particular**: frunte boltită, olimpiantă, fizionomie mongoloidă, malare proeminente, oase nazale slab dezvoltate, prognatism, craniu în turn; **tulburări de dezvoltare somatică și maturare sexuală**; **litiaza biliară și ulcerele de gambă**, chiar sub 4-5 ani (mai rare ca în talasemii). În forma moderată: anemia este moderată, Hb 8-10g %, reticulocite 6%, hiperbilirubinemia indirectă peste 3 mg %, fragilitate osmotică sporită, autohemoliză (80% fără glucoza și 10% cu glucoza), splenectomia este necesară spre pubertate.
4. **F. severă (10%)** – anemie severă prin aplazie hemoliză la care se poate adăuga aplazia medulară; tulburări de creștere și dezvoltare, cu anomalii ale scheletului; hemosideroză prin transfuzii repetate și hemoliză cronică, anemie Hb 6-8 g %, reticulocitoză peste 10%, defect de spectrină sub 50% din normal, autohemoliză sub 50% fără glucoza și peste 10% cu glucoza, calculoză biliară, splenomegalie, splenectomia se practică după vârsta de 3-5 ani.

Criza de deglobulizare:

- **Exacerbarea hemolizei (infecții virale)**: alterarea stării generale, accentuarea palorii, icterului și hepatosplenomegaliei, cefalee, dureri abdominale intense, febră, lombalgii, oligurie,
- **Eritroblastopenia acută tranzitorie Owren** (infecții, efort fizic, traume psihice, deficit de acid folic): stare de rău general, febră, frison, dureri abdominale, comă; paloarea se accentuează, fără exacerbarea icterului și splenomegalie, urini clare.

Laborator

- anemie moderată cu criză eritroblastopenică Hb 2-3g %
- volumul eritrocitar scăzut: concentrația Hb sporită
- reticulocitoză 3-15%
- microsferocite

- reacția Coombs negativă
- fragilitatea osmotică a hematiilor crește (hemoliza începe la 5,2 g % NaCl și sfârșește la 4,9 % NaCl)
- autohemoliză sporită (normal 4% la 48 ore) ce se corectează prin adaos de glucoză)
- viața hematiilor 7-15 zile
- sechestrarea splenică a hematiilor la explorarea cu izotopi
- medular: hiperplazie normoblastică, Fe^{++} crescut
- hiperbilirubinemie indirectă

Diagnostic pozitiv

Argumentat pe date anamnestice, clinice, paraclinice.

Diagnostic diferențial

Anemii hemolitice de altă etiologie (congenitale, dobândite)

1. Eliptocitoza

- Eliptocitoză ereditară (ovalocitoză) se caracterizează prin prezența ovalocitelor în un număr mare în sângele periferic.
- Majoritatea pacienților sunt asimptomatici. Transmiterea este autosomal dominantă, circa 12 % dintre heterozigoți au o anemie hemolitică moderată, însoțită de splenomegalie și de reticulocitoză. Homozigoții prezintă anemie severă.
- Defectul de membrană asociază defecte ale spectrinei și defecte ale lanțurilor alfa și beta ale ankirinei, ale proteinei 4-1, ale glicoforinei C și D și ale proteinei 3.
- Laboratorul evidențiază în sângele periferic 25-90 % hematii alungite (eliptocite).
- Fragilitatea este normală sau crescută.
- Tratament: transfuzii, splenectomia și profilactic administrare de acid folie.

2. Pyropoikilocitoza

- Pyropoikilocitoza ereditară este o anemie congenitală asociată cu o fragmentare a hematiilor în vitro la 45°C.
- Anemie cu valori ale Hb de 7-9g %, icter, splenomegalie
- Homozigoții dar și heterozigoții dubli au deficiențe ale spectrinei
- Raportul colesterol/proteine membranare sporit
- Deformabilitatea a hematiilor redus
- Fragilitate vasculară și autohemoliza sporite
- Volum eritrocitar mic
- PK trebuie diferențiată de anemia hemolitică microangiopatică sau prin deficitul de piruvatkinază.

- Prin splenectomie se reduce mult hemoliza.

3. Stomatocitoza

- Transmisă autosomal dominant caracterizează prin aspectul hematiilor sub forma de cupă. Hematiile conțin o concentrație ridicată de Na^+ și redusă de K^+ ; probabil printr-o anomalie a proteinelor membranare. Hematiile sunt rigide și prin slabă deformabilitate determină o distrugere mai rapidă.
- Tabloul clinic este normal, dar sunt prezente: icterul apare de la naștere, paloarea este în raport cu anemia, splenomegalia este prezentă.
- Hematologic: anemie, hematii sub formă de stomatocite 15-50%, reticulocitoză, fragilitate osmotică și autohemoliza crescute. Aspectul hematiilor de stomatocite poate fi întâlnit și în intoxicația cu Pb, infecții virale, deficite enzimatice ale hematiilor, boli neoplazice și hepatice.
- Splenectomia reduce hemoliza (dacă este severă).

4. Acantocitoza

- Acantocitoza ereditară este o anemie hemolitică transmisă autosomal recesiv cu aspect de hematii particulare („spini” pe suprafața hematiei).
- Clinic: bolnavul are malabsorbție pentru lipide, absența alfa lipoproteinelor în plasmă, semne neurologice (ataxie, nistagmus, retinită pigmentară), anemie cu acantocite în 70%, reticulocitoză.
- Acantocitoza ereditară trebuie diferențiată de picnocitoză.
- Aspect de hematii - acantocite se întâlnesc și în: insuficiență renală, ciroză, mixedem, neoplazii.

5. Xerocitoza

- Xerocitoza ereditară este transmisă autosomal dominant, aspectul hematiilor este particular cu hemoglobina dispusă la periferie sau central.
- Deficitul constă în deshidratarea prin permeabilitatea sporită a Na și a unui plus de fosfatidilcolină în membrana hematiei.
- Clinic anemia este moderată, cu reticulocitoză, volum eritrocitar mare, fragilitate osmotică redusă (la 45 grade este sporită după 60 minute).

6. Defecte membranare dobândite, asociate cu hemoliza

- Picnocitoza infantilă este o anemie hemolitică tranzitorie întâlnită la prematuri în primele 3 săptămâni, care se remite spontan. Diagnosticul se afirmă pe: anemie hemolitică cu testul Coombs negativ și pe prezența picnocitelor la peste 6% din hematii. În cazuri deosebite este nevoie de exsanguinotransfuzie.
- Anemia hemolitică prin deficit de Vit. E. Hematiile au aspect în halou, iar anemia este întâlnită la prematur după prima lună de viață, și e datorată absorbției deficitare a Vit E. Agravarea se produce prin administrarea orală de săruri de Fe. Profilactic se administrează Vit E 25 mg zilnic oral.
- Alte stări de deficit al membranei eritrocitare pot fi prezente în: boli hepatice parenchimatoase, insuficiență renală în dializă cronică, sindromul hemolitic și

uremic sau în CID. Hematiile au aspect de „halou lunar”, precum și de hematii fragmentate.

Tratament

- Acid folic 1 mg/zi
- Transfuzii în crizele hemolitice și eritroblastopenice
- Splenectomie după vârsta de 5 ani, după vaccinare pentru Pneumococ și Haemophilus influenzae și administrarea de penicilină postsplenectomie. Prin splenectomie dispare anemia, se corectează tulburările de creștere, dispar puseele de hemoliză, durata de viață a hematiilor, dar rămâne subnormală, sferocitoza se reduce puțin.

Complicații

- Crize hemolitice precipitate de infecții
- Deficit în foliați
- Litiază biliară
- Hematocromatoză - rară

1.9.2. Anemii hemolitice prin deficite enzimatice

Sunt anemii hemolitice nesferocitare caracterizate prin:

- prezența de la naștere a icterului neonatal
- anemia moderată, severă cu reticulocitoză
- splenomegalie
- fragilitate osmotică normală, autohemoliza anormală
- test Coombs negativ
- precipitarea crizelor de hemoliză de către substanțe (medicamente)

Anemia prin deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G6-PD)

- Deficiența de G6PD este cea mai frecventă deficiență enzimatică din lume afectând 400 milioane de oameni mondial.
- Ea este cunoscută și sub denumirea de favism, datorită reacției pacienților la fasolea de tip vicia fava.
- Deficiența este în alelele de pe crs X, boala fiind transmisă X-linkat recesiv. Boala apare la homozigoți masculini și femeile sunt purtătoare ale mutațiilor al locusului G6PD la Xq28.

- Enzima catalizează reacțiile de oxidoreducere realizând oxidarea glucozo-6-fosfatului la 6-fosfogluconat și favorizând menținerea nivelului de NADPH intracelular, care este cofactor în reacții biosintetice și menține glutatitionul în forma sa redusă.
- Clinic unele cazuri prezintă icter neonatal, rar se dezvoltă icter nuclear cu anomalii neurologice.

Medicamentele interzise: acid nalidixic, antracicline, albastru de metilen, ciprofloxacină, cotrimoxazol, dapsonă, enoxacină, furazolidon, glibenclamid, monoxid de azot, nitrofurantoin, nitroprusiat, fenazonă, primachina, sulfacetamidă, sulfaguanidina, sulfonamidă, sulfasalazina, urată oxidază, clorpropamidă, naftalen, albastru de toluidină, fenilhidrazidă, etc

Medicamente potențial nocive: aspirina, paracetamolul, acid ascorbic, prilocaina, cloramfenicol, colchicina, dimenhidrat, fenitoină, menadionă, PAS, tolbutamidă, spiramicină, mestranol, levodopa, HIN, litiu, metamilzol, dimercaprol, etc.

Anemia hemolitică prin deficit de piruvatkinază

Anemia hemolitică prin deficit de piruvatkinază se transmite autosomal recesiv, hemoliza este importantă la homozigoți, se întâlnește la populațiile nord europene, sunt variante de deficit de pk anormale.

Are loc o glicoliză deficitară a hematiilor cu reducerea formării, adenozintransfosfatului, piruvatkinaza fiind penultima conversie din calea Embden-Mayerhof.

Clinic anemia este de severitate variabilă prezintă din perioada neonatală prin icter, splenomegalie în timp calculoze biliare și hemosideroză (datorată transfuziilor repetate), infecția cu parvovirus produce crize eritroblastice. Hematologic, hematii mari, ovalocite, policromatofile, acantocite.

Piruvatkinaza eritocitară este redusă la 5-20% din valoarea normală. Autoliza se corectează la adaos de ATP. Tratament: suplimentarea de acid folie, la necesitate transfuzii, splenectomia nu oprește hemoliza. Alte AH prin deficite enzimatică în calea Embden-Mayerhof semnalate foarte rar întâlnite sunt:

- deficitul în izomerază glucozo-fosfat
- deficitul în aldolază
- deficitul în izomerază trifosfat
- deficitul în enolază

1.9.3. Sindroamele talasemice

Definiție, generalități

- Sunt caracterizate prin hemoliză exagerată și hematopoeză ineficace și reprezintă consecințele insuficienței sau absenței producției unuia sau mai multor lanțuri componente ale Hb umane.
- După lanțul afectat se împart în: alfa, beta, gama, gama-beta talasemii. Dintre acestea cele mai frecvente și grave sunt alfa și beta talasemiile.
- În marea lor majoritate sunt boli genetice recisive, heterozigoti fiind în general sănătoși.
- Expresia clinică a formelor homozigote este variabilă, beneficiind în prezent de terapii adaptate.
- Corelații genotip-fenotip sunt în parte stabilite, contribuind la mai bună înțelegere a marii diversități clinice, dar și pentru depistarea heterozigozității, sfatului genetic, diagnosticului prenatal și a tratamentului.

Fiziopatologie, genetică și biologie moleculară

- Talasemiile sunt boli ereditare ale sintezei Hb, fapt care duce la alterarea producerii unor lanțuri de globină ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$). În β talasemii lanțurile beta sunt fie în cantitate mai mică, fie absente. Consecința va fi scăderea Hb A ($\alpha_2\beta_2$) în hematii, *hipocromia și microcitoza*. Purtatorii de tară nu au aceste manifestări. În cea mai obișnuită formă de trăsătură talasemică, nivelul Hb A₂ (δ_2/α_2) e crescut la 2,5-3 % din total. În alte tipuri de talasemii mutația se manifesta și la lanțurile δ , încât rezultă un nivel ridicat de Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) prin activarea lanțurilor γ iar Hb A₂ nu este crescută. În formele severe de beta talasemie (anemia Cooley) excesul de lanțuri alfa duce la distrucția precursorilor medulari și la inhibiția eritropoezei.
- Genele care controlează producerea lanțurilor de globină sunt plasate pe crs 11 pentru lanțurile beta și pe crs 16 pentru lanțurile alfa.
- Lanțurile alfa în exces precipită intracelular și interacționează cu membranele celulare distrugându-le. În citoplasmă sunt corpi intracelulari produși de lanțurile în exces care interferează cu diviziunea celulelor și *produc hemoliză alături de eritropoeza ineficace*. Nivelul crescut de Hb F duce la hipoxie, care cu anemia stimulează puternic eritropoetina. Rezultă o accelerație a eritropoezei ce mărește maduva și crează expansiuni osoase și deformități.
- Splina se manifestă intens prin distrugerea hematiilor anormale și este hipertrofiată și hiperfuncțională (hipersplenism).
- Suprîncărcarea cu fier este o altă consecință a acestei stări de hemoliză, asociată cu fierul provenit din transfuzii și se poate manifesta la nivelul aparatului cardiovascular, ficat, glande endocrine.

Formele clinice

Alfatalesemiile

Bazele moleculare

Genele globinei alfa sunt în duplicat la om, situate în partea distală a brațului scurt al cromozomului 16, într-un ansamblu care include gena embrionară „cps”, trei gene pseudo și o genă cu funcție necunoscută. Cele 2 gene alfa (alfa 1 și alfa 2) au un nivel diferit de activitate transcripțională (alfa 2 produce de 3 ori mai multă globină decât alfa 1). Alfa talasemiile sunt urmarea unei deleții a uneia sau mai multor gene alfa. Deleția unei singure gene alfa produce fenotipul de alfa talasemie moderată (alfa + - alfa / alfa, alfa, alfa). Alteori sunt deficite deleționale în deosebi în bazinul mediteranean.

Clasificarea clinică și genotipică a alfatalesemiei

FENOTIP	CARACTERE CLINICE	
*Alfa silențioasă purtător	Hemato normal	$\alpha+\alpha T$
* Alfa talasemie minoră	microcitoză, hipocromie anemie moderată	$\alpha+$
* Hemoglobinoza H	anemie hemolitică severă sau moderată, icter, hepatosplenomegalie	$\alpha 0/\alpha T$ $\alpha T/\alpha T$
*Sdr. Hb BART ($\gamma 4$) Hidrops fetal	anemie fetală foarte severă, edeme, hepatosplenomegalie, decese în utero sau după naștere	$\alpha 0/\alpha 0$

Legenda :

$\alpha+$ = alfa/ alfa alfa

$\alpha 0$ = - / alfa alfa

αT = defect nedeletional

În perioada neonatală procentul de Hb BART (4 gamma) este de 1-2%. Adulții cu 3 gene normale pot avea fenotip complet silențios (indice eritocitar normal HbA2 și HbF normale) sau o formă moderată în care lanțurile de globină în reticulocitele din sângele periferic relevă un raport alfa /beta scăzut 0,8-0,9.

- Forma minoră are anomalii a 2 gene alfa fie în cis pe același cromozom, fie în trans pe 2 cromozomi opuși. Nou născutul are Hb BART de 5-6%. Adulții au procente normale de Hb A2 și F normale și raportul alfa/beta scăzut 0,7-0,8.
- Hemoglobinoza H prezintă numai o genă alfa funcțională H. Esta vorba de o heterozigoție alfa 0, alfa+. HbH este în cantitate redusă 5-25%. Hemoglobina H este instabilă și precipită în interiorul hematiei antrenând tulburări membranare și

distrucție prematură. Raportul de sinteză alfa/beta scade la 0,6-0,4. Nou născutul are Hb BART 25%.

Clinica

- Expresia HbH este variabilă.
- Cel mai constant este semnalată *anemia hemolitica microcitară hipocromă, hepatosplenomegalie, icter și modificări scheletice de tip talăsemic*. Hb H poate să prezinte hipersplenism, *litiază biliară, ulcer de gambă, episoade hemolitice la infecții și medicamente oxidante*, care să necesite transfuzii de masă eritocitară. Poate apare o încărcare cu fier la cel politransfuzat. Severitatea Hb H are la bază implicarea genei principale alfa 2. S-a descris recent o forma de HB H la pacienții originali din Europa de nord, care prezintă *un retard mintal* sub forma a 2 sdr. :
- Sdr.ATR 16 legat de o deleție întinsă la crz. 16
- Sdr. cu hipertelorism, infundare nazală, nas retroversat, gura largă, anomalii genitale, retard mental sever.
- Sdr.H BART hidrops fetal cu absența totală a genei alfa și Hb cu 4 lanțuri gamma 80% și beta 10%. Fătul homozigot este incapabil de a transporta oxigenul. Supraviețuiește până la finele sarcinii, datorită prezenței unor mici cantități de Hb embrionară (Hb Portland I-II). Sindromul nu este compatibil cu viața și este frecvent în S-E Asiei și rar în bazinul mediteranean.

Tratament

HbH au o viață normală în general necesitând o suplimentare de Ac folic. Nu se vor administra medicamente oxidante, tratament energetic cu antibiotice în infecții și la nevoie se administrează transfuzie cu masă eritocitară.

Splenectomia poate produce tromboze venoase cu risc vital. În sdr.BART diagnosticul intrapartum duce la întreruperea sarcinii.

Betatalasemiile

Zona geografică cu frecvență ridicată este Bazinul mediteranean. Beta talasemiile sunt datorate inhibării sintezei lanțurilor beta ale globinei, care sunt înlocuite cu lanțuri gamma și delta, cu o creștere a HbA2 și HbF.

Bazele moleculare

Gena Hb beta este situată pe brațul scurt al cromozomului 11, într-o regiune care conține și genele globinei embrionare și fetale. Controlul acestor gene este sub

locusul de control al regiunii (LCR) care locus după locul de acțiune total sau parțial inactivează în aval genele globinei intacte. S-au descris peste 150 mutații responsabile de fenotipul b talasemiei. În marea majoritate e vorba de substituții de nucleotide sau inserții/deletii oligonucleotidice inactivând expresia genei betaglobinei. În funcție de nivelul de producție reziduală a globinei beta se disting mutații beta + tal silențioase, moderate și severe, cu o varietate de fenotipuri. Formele silențioase se descoperă numai la analizele moleculare; în stare homozigotă mutațiile moderate conferă un fenotip clinic de beta talasemiile. Mutațiile beta + tal severe în stare homozigotă conferă un fenotip de b talasemie majoră. Cele mai multe mutații β zero tal sunt severe și unele se însoțesc de lanțuri gamma ameliorând fenotipul clinic. Factorul genetic cel mai important este asocierea sintezei de HbF ca răspuns la stres hemato-poietic.

- $\beta 0$ = sinteza lanțurilor beta nedetectabila
- $\beta +$ = reducerea sintezei lanțurilor beta
- $\beta \delta$ = genele pentru lanțurile delta și beta nefuncționale
- β Hb Lepore = fuziunea globinei datorita unei încrucișări inegale a genelor b- și δ -

Beta talasemiile homozigotă sau heterozigotismul dublu
(forma majoră - anemia Cooley)

Patogenie

- reducerea variabilă a lanțurilor beta ($\beta 0$, $\beta +$)
- exces de lanțuri α cu precipitare intracelulară insolubilă de lanțuri α
- eritropoieza ineficace cu precursori distruși și exces de lanțuri α
- reducerea duratei de viață a hematiilor și sechestrare splenică.

Clinica

La copilul mic paloarea se agravează progresiv, icter, întârzierea creșterii, hepatosplenomegalie, febră, anorexie, diaree, vărsături, infecții ale căilor aeriene superioare.

La copilul incorect tratat apar semne de deformări scheletice. Prin expansiunea și hipertrofia măduvei eritroide apare fațiesul talasemic tipic (malare proeminente, baze frontale, depresia arcadei nazale, incisivi centrali superiori expuși, protuzie maxilară). Are loc subțierea corticalei oaselor, osteoporoză și uneori fracturi patologice, retard pubertar, ulcere cutanate.

Tablou hematologic

- anemie hipocromă și microcitară
- morfologia anormală a hematiilor : anizocitoza, poikilocitoza, celula țintă, schizocite, punctații bazofile, eritroblastoză
- leucotrombopenie secundară hipersplenismului
- reticulocite reduse în raport cu gradul anemiei
- megaloblastoză medulară, fragilitate osmotică diminuată
- biochimic : hiperbilirubinemie indirectă mare, teste hepatice alterate, feritina crescută
- electroforeza Hb variază în funcție de BT : la homozigoții beta + T și heterozigoții beta 0 beta + au : HbF = 70-90% și HbA = 10-30% și numai urme de HbA2.
- în reticulocitele periferice raporturile sintezei de globina alfa/non alfa sunt foarte dezechilibrate cu cât boala este mai severă.

Complicațiile și sechele :

- anemia cronică
- hemocromatoză
- ciroze și insuficiență hepatică
- insuficiență cardiacă, aritmii, pericardite
- hiperplazie medulară, osteoporoză marcată, rahitism, scolioză, deformări ale coloanei vertebrale, compresii nervoase, fracturi
- diabet, hipogonadism
- endocrinopatii : diabet zaharat, hipotiroidie, hiperpigmentare cutanată
- insuficiență cardiacă
- hipersplenism

Cauze de deces

Sindromul de suferință organică multiplă prin hemocromatoza sistemică, insuficiență cardiacă, aritmii, septicemii.

Terapie

- Aplicarea de transfuzii de masă eritrocitară deleucocitată, cu păstrarea Hb la 10-11g %, repetate la 3-4 săptămâni. Vaccinarea în prealabil cu vaccinul împotriva hepatitei B și eventual VHC este necesară
- Suplimentarea cu acid folic 1 mg/zi
- Chelare cu Desferal (desferioxamina) 40-60 mg/kg perfuzie iv sau sc sau deferripirona 75 mg/kg zi deoarece încărcarea cu Fe duce la încărcare hepatică cronică, insuficiență cardiacă cronică, aritmii, hipogonadism, diabet, hipotiroidism, tulburări de creștere și de pubertate, diminuarea imunității și insuficiență respiratorie

mixtă obstructiv restrictivă. Eficacitatea terapiei se face după nivelul feritinei care trebuie să fie sub 1000ng/ml. Efectele secundare sunt rash, prurit, reducerea acuității vizuale

- Splenectomia se face după vaccinarea antihemofilică și antipneumococică. Post-splenectomie se face profilaxie cu penicilină.
- Tratamentul osteoporozei: calcitonina, bonafos, calciu, vitamina D
- Apariția Hb F compensatorii se poate stimula cu 5 azacitidina, busulfan, hidroxiuree sau citozar.
- Tratamentul eventualelor infecții cu germeni Gram pozitivi incapsulați
- Transplant de celule stem alogeneice. Sunt 3 factori prognostici pentru transplant: hepatomegalia, fibroza hepatică și calitatea tratamentului chelator; dacă acești factori sunt favorabili, transplantul în beta talasemii împart copii în 3 grupe:
 - grupa 1: 3 factori de prognostic favorabil rezultat 90%
 - grupa 2: numai 1 sau 2 rezultat favorabil 82%
 - grupa 3: fără nici un factor favorabil rezultat 53%
- Activarea sintezei de lanțuri gamma se poate face prin:
 - citostatice (5-azacitidina, hidroxiuree)
 - factori de creștere (eritropoetina)
 - inductori de diferențiere (acid butiric)
 - rezultate promițătoare pentru beta talasemii forma majoră și beta talasemii forma intermediară
- Terapia genică: transferul de gene ale globinei în celulele surse hematopoetice în maturare sau mature (celule care sunt reduse în măduvă la 0,01 – 0,001 %).

Elemente de diagnostic diferențial în anemiile hipocrome

Tip de anemie	Feritina serică (μg/l)	Fe seric (μg/100ml)	CTF (μg/100ml)	CST (%)	Hemosiderină	
					macrofage	Sideroblaști (%)
Normal	30 - 142	65 - 185	250 - 450	20 - 45	+ / ++	30 - 80
a. feriprivă	↓	↓	↑	↓	0	<10
Talasemie	↑	↑/N	↓/N	↑/N	N/↑	N/↑
a. inflamatorii	N/↑	↓	↓	N/↑	↑	↓
a. sideroblastice	↑	↑	N/↓	N/↓	↑	Inelar ↑
Atransferinemie congenitală	↑	↓	↓	N/↑	↑	↓

Beta talasemia forma intermediară

- Beta talasemia intermediară are aspect clinic foarte variabil (de la absența manifestărilor clinice ca în formele heterozigote până la forme cu dependență transfuzională)
- Anemia este moderată, Hb 7-10 g % splenomegalie variabilă fără anomalii faciale.

- Electroforeza Hb : Hb F sporită 5-95 % și HbA2 normală sau crescută.
- Principalii factori de atenuare sunt : asocierea cu o alfa talasemie și determinante genetice care sporesc sinteza lanțurilor gama și deci producția de HbF.
- Cei mai mulți pacienți au rar nevoie de transfuzii înainte de splenectomie în sarcină sau în infecție
- Complicațiile cele mai frecvente sunt : hiposplenismul, ulcerele de gambă, eritropoeza extramedulară, osteoporoza și rar fracturi .
- Tratament : acid folic 1 mg/zi, preparate în Fe, chelare cu desferal, transfuzii sub Hb 7g % splenectomie.

Beta talasemia minoră și tara betatalasemică

Asiptomatice, hematologic volumul eritrocitar este scăzut, hemoglobina redusă la 10-11g%.

Electroforeza Hb : Hb A2 peste 4% și HbF moderat crescută la 50 % din cazuri

Bibliografie

1. Ciofu E, Ciofu C, *Esentialul in pediatrie*, Ed Med Amalteea, Buc 2002, pag 420-433
2. Lanzkowsky Ph, ed. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. San Diego : San Diego Academic Press, 2005 : 31-199.
3. Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood* Sixth ed, Saunders, 2003, 169-721.
4. Ohls RK, Christiansen RD, Glader B, Segel SB, Dbaun MR, Vichinsky E, Scott JP, Strauss RG, et al. Disease of the blood. (Part XX). In Beherman K, Stanton J (eds) : *Nelson Textbook of pediatrics*. 18th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007 : 1957-2095.
5. Tansanu I., sub redacția, Boli hematologice și oncologice pediatrie pag. 309-334 și 336-355 in *Pediatrie vol I*, Curs Universitatea de Medicină și Farmacie Iași, Chișinău, 1995.
6. Turcanu L, Șerban M. *Boala Hodgkin în Hematologia pediatrică*. București : Editura Centrală Industrială de Medicamente și Cosmetice, 1986.

1.10. Insuficiențe medulare (IM)

Ingrith Miron

I.M. hematopoetice se caracterizează clinico - hematologic fie prin afectarea unei singure linii (eritroblastică, mieloidă sau megacariocitară) sau a tuturor celor 3 linii - pancitopenie (cu hipoplazie sau aplazie medulară).

La copil 30 - 35 % I.M. sunt congenitale iar din acestea 2/3 sunt anemii Fanconi.

Clasificare

I. Afectarea unei singure linii

- a. linia eritroblastică
 - congenitale : anemia Blackfan-Diamond, sindromul Aase, anemia diseritropoetică congenitală ;
 - dobândite : eritroblastopenii tranzitorii, eritroblastopenia idiopatică tranzitorie a copilului, secundare medicamentelor, infecțiilor, malnutriției, hemolizei cronice (prin parvovirus tip 19) ;
- b. linia mieloidă
 - congenitale : Schawchaman - Diamond, boala Kostmann, disgenezia reticulară :
- c. linia megacariocitară
 - sindromul Tarr (absența radisului + trombocitopenie)

II. Afectarea celor 3 linii - pancitopenii

- a. congenitale
 - anemia Fanconi (asociată sau nu dezordini cromozomiale)
 - anemia aplastică familială (fără dezordini cromozomiale și fără malformații)
- b. dobândite : idiopatice și secundare
 - IM congenitală (20%)
 - Anemia Fanconi
 - Anemia Blackfan-Diamond
 - Dyskeratosis congenita
 - Hipoplazia cartilaj păr
 - Sindromul Pearson
 - Sindromul TAR
 - Shwachman-Diamond
 - Sindromul Kostmann
 - Disgenezia reticulară
 - Sindromul Dubowitz
 - Anemia aplastică familială
 - IM câștigată (80%)
 - Cauze imun mediate
 - Idiopatică
 - Infecțioase : hepatita A,B,C,D, Ebstein-Barr (EBV), HIV, parvovirus, și mycobacterii

- Boala grefă-contra gazdă transfuzională la imunodeprimați
- Sindroamele mielodisplazice
- Sindroamele preleucemice
- Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
- Expuneri la radiații, benzen
- Medicamente : cloramfenicol, citostatice, fenilbutazonă, săruri de aur, anticonvulsivante, antimalarice
- Malnutriție
- Sarcină

Anemia Blackfan - Diamond (ABD)

ABD este o hemopatie rară, 5-6 cazuri la 1 milion de copii. În 15-20% este transmisă autosomal dominant, în alte cazuri autosomal recesiv dar sunt și cazuri sporadice.

Tabloul clinic

În cele mai multe cazuri manifestările apar în primele 3 luni de viață - 20% din cazuri sunt prezente în primele 2 săptămâni de la naștere; 65% din ABD se manifestă înainte de 6 luni.

Clinic paloarea cutaneo - mucoasă este marcată

În 1/2 din ABD există asociate alte anomalii congenitale și anume :

- talie mică ;
- absența, bifiditatea, trifalangia degetului mare, ștergerea eminenței tenare ;
- anomalii faciale : hipertelorism nas în șa ;
- alte malformații posibile întâlnite : renale, cardiace, scheletale ;

Nu există hepatosplenomegalie.

Laborator

Tabloul hematologic

- anemie normo sau macrocitară marcată : 1-2 milioane hematii/mm³ ; reticulocitopenie sub 0,5% ;
- electroforeza Hb arată valori ridicate a HbF ; sporirea antigenului i. ;
- medulograma prezintă reducere marcată a precursorilor eritroizi în stadiul de proeritroblast ;
- marker specific pentru ABD este creșterea adenozeindeaminazei eritrocitare ;
- sunt prezente anomalii ale cromozomilor 1 și 6 ; în formele sporadice rar este semnalată translocția bratului lung a cromozomului 19.

Diagnostic pozitiv

- Se afirmă pe tabloul clinic apărut în primele 3 luni de viață pe datele de hematologie și genetică, pe malformațiile asociate și markerul specific al ABD.

Diagnosticul diferențial

- Se face cu eritroblastopenia tranzitorie a copilului care apare mai târziu și nu asociază malformații congenitale.

Evoluție, prognostic

- Sub terapie, în 60-70 % din cazuri se obțin remisiuni variabile ca timp.
- Evoluții letale se produc prin infecții severe. În timp pot apărea: leucemii, hemosideroze și pancitopenii severe.

Tratament

- Corticoterapia cu doze mari de metilprednisolon duce la răspuns în 75% din ABD, dar nu modifică macrocitoza și caracterele eritropoezei-fetale.
- Transfuziile de sânge pe durate mari de timp și medicația chelatoare cu Desferal ameliorează stările critice de anemie severă.
- La formele refractare la corticoizi se folosește Interleukina 3.
- Alte medicații folosite: Ciclosporina A, eritropoetina, androgeni.
- Splenectomia se practică rar ca metodă de terapie.
- Transplantul medular asigură la 4/5 din ABD supraviețuiri îndelungi.

Anemia Fanconi

A.F. este o pancitopenie, incidența sa este rară, 2-3 cazuri la un milion de copii, transmisă autosomal recesiv, bolnavul putându-se prezenta inițial:

- cu anomalii tipice și hematologic normal;
- fără anomalii fizice dar cu anomalii hematologice;
- cu anomalii fizice și hematologice.

Între 3-14 ani vârsta sunt diagnosticați 75% din A.F. și sub un an doar 4% din A.F..

Tabloul clinic

În ordinea frecvenței apar :

- pigmentări cutanate „Café au lait” și hipopigmentări sau vitiligo situate pe trunchi și cervical (de tip intertrigo) ;
- talie mică la 60% din AF cu răspuns slab la tratament cu hormoni de creștere ;
- 50% din AF au anomalii de membru superior : degete hipoplazice, absente sau supranumerare
- în 30% din cazuri din AF au anomalii de membre inferioare - sindactilii, călcâi scurt, picior strâmb, picior plat, subluxație de șold ;
- anomalii genitale prezente la 40% din AF- micropenis, atrofii testiculare, hipospadias, la fete malformații vaginale, uterine ;
- anomaliile cap, gât, coloană prezente la 30% din AF : facies Fanconi
- (microcefal, ochi mici, epicantus, pavilioane ale urechilor viciu implantate, surditate și retard mental la 10% din AF ;
- anomalii renale 25% din AF : ectopii, rinichi în potcoavă, displazii
- anomalii de cord
- există un scor de probabilitate în care la peste 4 anomalii prezente se poate pune diagnosticul la 98% din cazuri

Forme clinice

- medie poate rămâne „status quo” câțiva ani ; diagnosticul se face la un examen de rutină sau atunci când există escaladarea spre o formă severă :
 $PMN < 1200/mm^3$, $Hb < 8,5 \text{ g/dl}$, $retic < 60,000/mm^3$, $Tr < 70000/mm^3$
- severă
celularitate medulară sub 25%, $PMN < 500/mm^3$,
 $Tr < 20.000/mm^3$, reticulocite $< 20.000/mm^3$
- foarte severă
 $PMN < 200/mm^3$

Laborator

Tabloul hematologic

- Inițial se poate întâlni doar trombocitopenia urmată de instalarea pancitopeniei, hematiile sunt macrocitare cu VEM peste 100 fl.
- hemoglobina F este mare, crește expresia antigenului i.
- Eritropoeza medulară este ineficace, în timp aspectul medular hipocelular prezintă infiltrație grasă cu celule reticulare, stromale, plasmocite.

Studiul cromozomal și molecular

- fragilitate cromozomală (rupturi, endoduplicări)
- După expunerea la diepoxibritan (DEB) aceste anomalii sporesc în AF. Diagnosticul de AF se poate afirma și după a 9-a săptămână de gestație, prin biopsie de vilozități coriale sau spontan, prin DEB.
- S-au izolat 8 tipuri de AF de gene separate (tipul A este întâlnit la 65% din AF, tipul C din AF are prognosticul cel mai rezervat).

Diagnostic

- Se afirmă pe aspectul clinic, anemie + anomalii, hematologic, cromozomal și molecular.

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial se face cu:

- sindromul Schwachman Diamond în care nu sunt malformații, există malabsorbție și la CT apare infiltrație grasă, pancreatică
- cu anemia aplazică dobândită
- cu leucemia acută

Prognostic

Este imprevizibil, supraviețuiri medii până la 25 ani.

Unele cazuri se transformă în leucemii

Tratament

- transplantul medular sau de celule stem periferice, alogeneic
- factor de creștere hematopoietici GM - CSF 5 gama/Kg/zi, eritropoetină 100-150 U.I./Kc 3X/săptămână
- androgeni - oximetolon 2-5mg/Kc/zi (poate induce tumori hepatice)
- de necesitate transfuzii de masă eritrocitară, trombocitară, leucocitară
- terapia genetică - cu vectori retrovirali de gena AF -C integrată pe celule normale sau pe celule Fanconi.

Anemia aplastică dobândită (AAD)

AAD se definește prin citopenie periferică, reducerea celularității medulare și absența mielodisplaziei sau neoplaziei. Grupul internațional pentru studiul anemiilor aplastice și agranulocitozei definește AAD prin:

- Hemoglobina sub 10g/dl sau hematocrit sub 30%
- Trombocite sub 50000/mm³
- Leucocite sub 3500/mm³ și granulocite sub 1500/mm³

Forma severă de AAD se definește prin celule hematopoietice sub 25%, granulocite sub 500/mm³, trombocite sub 20000/mm³, reticulocite sub 1%. Incidența este de 2-3 cazuri/1 milion de copii anual, cu o proporție mai mare la sexul masculin.

Etiologia

Rămâne neclarificată în 70-75% din cazuri.

- Alte cauze: infecții virale- îndeosebi hepatita, toxine și droguri, dezordini imunologice, timom.
- Dintre medicamentele implicate: cloramfenicolul, antiepilepticele, sărurile de aur, antimalaricele, antiinflamatoarele nesteroidiene.
- Toxice (pesticide, vopsele).
- În fiziopatologia AAD sunt descrise disfuncții ale progenitorilor hematopoietici de diferențiere, dar și ale celulelor stromale pe fondul unei susceptibilități genetice posibile.
- Alfa - interferonul și TNF au un rol important în mecanismul apariției apoptozei celulare.

Date clinice

Manifestările clinice inițiale sunt sângerările cutaneo-mucoase, oboseala, paloarea și infecțiile. În cadrul citopeniei, inițial apare trombocitopenia.

Laborator

- reticulocite scăzute, VEM scăzut
- medulograma atestă hipoplazia seriilor hematopoietice
- corectarea unei eventuale diete cauzatoare de pancitopenie se face prin măsurarea vitaminei B12 și a foliaților

- suspiciunea de deficit imunitar este atestată de reducerea cantitativă a imunoglobulinelor, testul direct antiglobulină, antineutrofil, antitrombocit pozitiv
- teste hepatice și serologice pentru CMV, EBV, parvovirus și hepatite virale (ABC)
- test HAM pentru diagnosticul hemoglobinuriei paroxistice nocturne
- cariotip pentru a demonstra situsurile de fragilitate cromozomală
- investigarea malabsorpției pentru excluderea Sindromului Schwachmann-Diamond.

Evoluție și prognostic

AAD fără terapie este fatală prin infecții sau hemoragii. Terapia suportivă, cea antiinfecțioasă cu antibiotice, transplantul medular pot mari speranța de viață a acestor bolnavi. Supraviețuirea la un an de evoluție 79%, la 5 ani 68%. Media de supraviețuire este de 8 luni în cazurile grave.

Tratament

Suportiv, pentru infecții, hemoragii cu : preparate de sânge, izolarea bolnavilor în camere sterile. Transplantul medular posibil cu donator familial. Terapia imunosupresivă : androgeni, metilprednisolon, ciclosporina A cu răspuns în 2/3 cazuri (66%). Recurența AAD poate îmbraca aspecte mielodisplazice. Factori de creștere GM-CSF și IL3 sunt folosiți în terapia AAD.

Tratament

Terapia de susținere

- a. Transfuzie de eritrocite izogrup izoRh, iradiate, deleucocitate, de la donatori nefamiliali, CMV negative.
 - i. Necesitățile cresc în febră, infecții, sângerări
 - ii. Transfuziile repetate pot duce la hemocromatoză, trebuie folosiți chelatori de fier (desferal).
- b. Transfuzii de plachete iradiate, CMV negative, cel mai bine obținute prin afereza de la un singur donator.
 - i. Sensibilizările limitează eficiența transfuziilor
 - ii. Febra și infecțiile scad supraviețuirea plachetelor
 - iii. EACA, inhibitor al fibrinolizei scade sângerările la acești bolnavi
- c. În infecțiile bacteriene severe : transfuzii granulocitare alături de antibiotice, antifungice cu spectru larg, gammaglobuline.

Androgeni

- i. Cresc eliberarea de eritropoetină și sensibilitatea celulelor stem la acest hormon
- ii. Terapia parenterală e preferată, diminuându-se riscul de icter colestatic
- iii. Apariția răspunsului poate întârzia până la 3 luni
- iv. Eficacitate globală redusă, în jur de 10%

Oximetolon 2-5 mg/kg/zi

Corticoizi

- Prednison: 2-4 mg/kg/zi în 2-4 doze 2-4 săptămâni
- Metilprednisolon 2 -5 mg/kg/zi 5-8 zile, de obicei în terapie combinată cu ciclosporină și ATG/ALG.

Globulina antitimocitară sau antilinfocitară (ATG/ALG)

- Induce ameliorare hematologică în 40-80% din cazuri comparabilă cu câștigarea a-12 luni de supraviețuire
- ATG/ALG elimină T supresor ce induce IFN-gamma, TNF-alfa,
- Toxicitate :
 - 1) Febră
 - 2) Urticaria
 - 3) Boala serului : febră, rash, prurit, mialgii
 - 4) Cefalee, greață, adenopatii, debut de la 5 - 29 zile de la tratament, durează câteva zile

Ciclosporina A (CyA)

- Inhibă IL-2 și IFN-gama produse de celula T
- Blochează inducția receptorului IL-2
- Eficacitate comparabilă cu ATG în termeni de supraviețuire globală
- Rata de răspuns la CyA e de 36% la 12 luni
- Infecții mai scăzute ca la ATG/Prednison
- Nefrotoxicitate ireversibilă (creșterea creatininei până la insuficiență renală și dializă);
- Neurotoxicitatea (convulsii, confuzie, comă, parestezii, tremor);
- Tulburări electrolitice (K, Mg, Ca);
- Hiperplazie gingivală;
- Hirsutism;
- Imunodeficiență; Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*
- Hipertensiune;
- Purpură trombotică trombocitopenică;

Protocolul GITMO

- 1) ALG 15 mg/kg IV zilele 1-5 + terapie de susținere (ciprofloxacina, fluconazol, transfuzii)
- 2) Ciclosporina (CyA) 5 mg/kg/zi x 6 luni
- 3) Metilprednisolon 2 mg/kg zi x 5, ulterior, înjumătățirea dozei și scădere la fiecare 5 zile până în ziua 30.
- 4) G-CSF 5 mcg/kg zi x 90 zile

Anemii prin insuficiență medulară (pe linia roșie și/sau pe alte linii)

Terapia genică

Recenta clonare a genelor FANCA, FANCC și FANCG în a adus noi oportunități în înțelegerea bazelor moleculare a AF. Disponibilitatea genelor anemiei Fanconi în viitor va facilita terapia genică

Bibliografie

1. Ciofu E, Ciofu C, *Esentialul în pediatrie*, Ed Med Amalteea, Buc 2002, pag 420-433
2. Lanzkowsky Ph, ed. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. San Diego: San Diego Academic Press, 2005 PAG 31-199
3. Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood* Sixth ed, Saunders, 2003, pag 169-721
4. Ohls RK, Christiansen RD, Glader B, Segel SB, Dbaun MR, Vichinsky E, Scott JP, Strauss RG, et al. Disease of the blood. (Part XX). In Beherman K, Stanton J (eds): *Nelson Textbook of pediatrics*. 18th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007: 1957-2095.
5. Tansanu I., sub redacția, Boli hematologice si oncologice pediatrice pag 309-334 și 336-355 în *Pediatrie vol 1*, Curs Universitatea de Medicina și Farmacie Iași, Chisinau 1995
6. Turcanu L, Șerban M. *Boala Hodgkin în Hematologia pediatrică*. București: Editura Centrală Industrială de Medicamente și Cosmetice, 1986 ;.

Capitolul 2

BOLILE HEMORAGICE

O. Brumariu

2.1. Mecanismele hemostazei (scurt rapel fiziologic)

Hemostaza normală cuprinde un complex de mecanisme care implică reacții locale ale vaselor sanguine, intervenția plachetelor, interacțiunea factorilor coagulării, precum și modelarea cheagului de către factorii anticoagulanți și inhibitorii lor. În finalul procesului intervin factori care inițiază și reglează fibrinoliza. Astfel, intervenția mecanismelor hemostazei poate fi grupată în trei etape principale :

- etapa vasculo-plachetară
- etapa coagulării
- etapa trombodinamică (retracția cheagului și fibrinoliza).

I. Etapa vasculo-plachetară

Leziunea vasculară determină trei reacții mai importante (Fig.nr.1)

- vasoconstricția vasculară, care limitează, pe cale neuroreflexă, mărimea leziunii
- expunerea componentelor sanguine matrixului subendotelial. O consecință imediată este creșterea adezivității plachetare, favorizată de prezența factorului von Willebrand, a ionilor de calciu și magneziu. După aderență, plachetele devin activate și elimină conținutul granulelor intracitoplasmatică (ADP, Tromboxan A₂, epinefrină, histamină, serotonină). Aceste substanțe favorizează agregabilitatea plachetară, o primă componentă în producerea cheagului plachetar, și amplifică vasoconstricția. Procesul de agregare presupune și o interacțiune a receptorului de suprafață specific plachetelor, cu proteinele hemostatice plasmatice. Astfel, fosfolipidele plachetare (factorul 3 plachetar) interacționează cu complexul factorului VIII și V (complexul protrombinic), participând la cascada coagulării.
- În momentul producerii leziunii vasculare se poate elibera și activa factorul VII tisular, care inițiază coagularea locală pe cale extrinsecă.

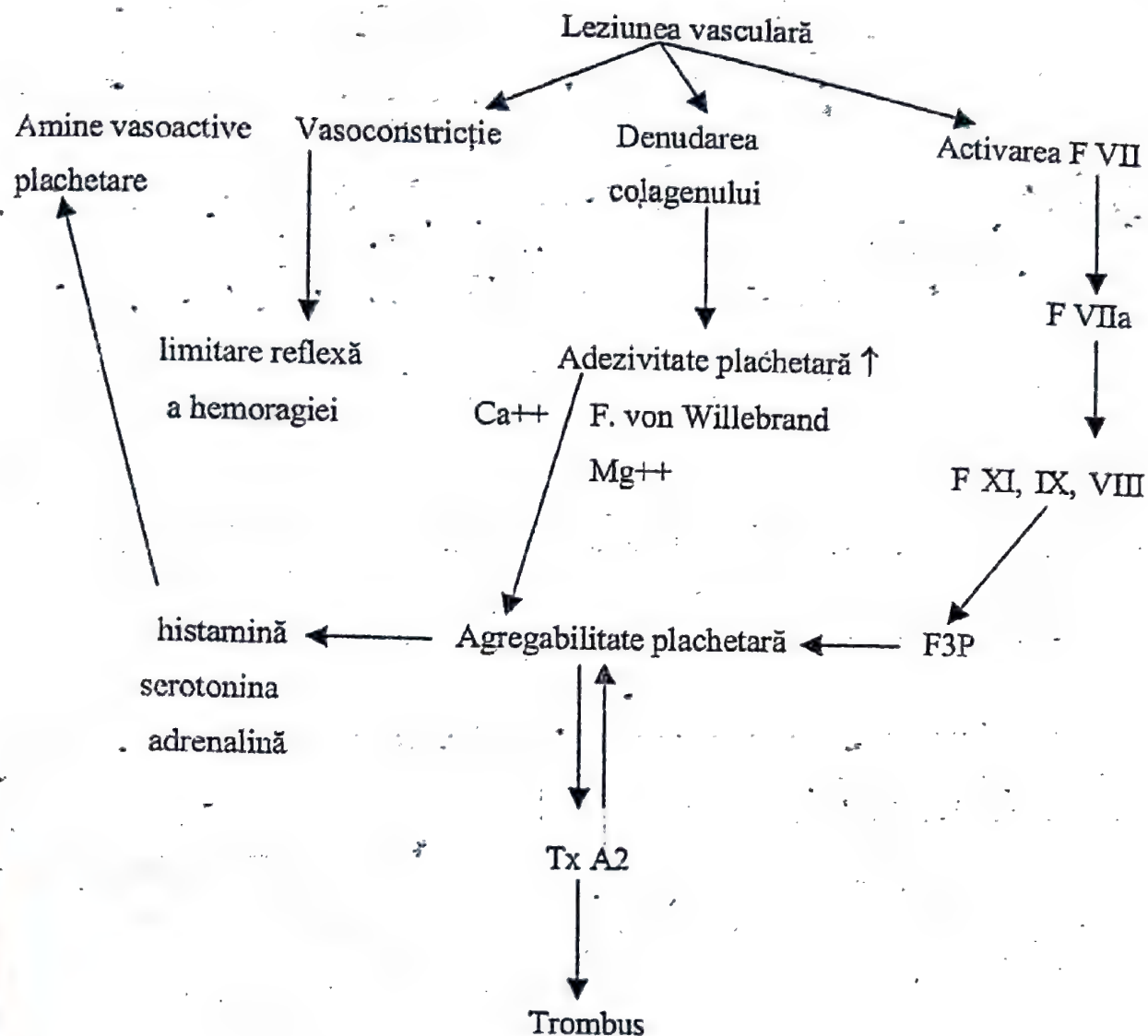


Fig. nr. 1. Hemostaza primară. Etapa vasculo-plachetară

II. Coagularea

Trebuie subliniat că factorii coagulării au fost numerotați în ordinea descoperirii, deci numărul factorului nu reflectă ordinea intrării în secvențialitatea procesului hemostazei.

Activarea acestui proces se face pe două căi:

- calea intrinsecă
- calea extrinsecă (mediată de factorul tisular)

Calea intrinsecă implică activarea factorului XII, care este accelerată de activarea sistemului kinină-kalickreină. Activarea factorului XII va declanșa activarea factorilor XI și IX. La suprafața plachetelor, factorul 3 plachetar, complexul factorilor IX și VIII activează factorul X. În acest loc se produce întâlnirea celor două căi ale

Trebuie subliniat că trombina are efecte multiple. Pe lângă participarea la coagulare, ea stimulează și sistemul anticoagulant prin legarea sa de trombomodulină și apoi de celula endotelială intactă. Cuplajul trombină- trombomodulină activează proteina C, care, la rândul ei, inhibă activitatea factorului VIII și V, limitând generarea de trombină. Prin aceste acțiuni trombina este un element care modelează procesul hemostazei. De altfel, procesul coagulării este echilibrat de proteinele cu rol anticoagulant, care limitează extinderea procesului. Aceste proteine sunt antitrombina III, proteinele C și S, inhibitorul factorului tisular.

Odată cheagul format, sistemul fibrinolitic limitează extensia lui și produce liza cheagului, restabilind integritatea vasului. Plasminogenul se transformă în plasmină, prin acțiunea unui activator tisular al plasminogenului. Plasmina degradează fibrina din cheag, proces care generează apariția produșilor de degradare ai fibrinei (PDF). Acest proces este reglat de inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI - 1) și α -antiplasmina.

Evaluarea unui sindrom hemoragipar

În fața unui sindrom hemoragipar medicul este obligat să efectueze o anamneză și un examen clinic riguros. Evaluarea corectă a elementelor clinice va permite de multe ori orientarea rapidă a diagnosticului.

1. Evaluarea clinică

- Existența unei purpuri peteșiale apărute spontan sau la traumatisme minore, asociată sau nu de gingivoragii sau epistaxis, poate ridica suspiciunea unei purpuri vasculare sau a unei afectări cantitative/calitative a trombocitelor.
- O purpură peteșială asociată cu echimoze (aspect de „copil bătut”), gingivoragii și epistaxis pledează pentru o purpură trombocitară (trombocitopenie/trombopatii?).
- Existența unor hemoragii profunde intraviscerale sau intracavitare, apărute spontan sau după traumatisme minore, trebuie să ridice suspiciunea unui defect congenital al coagulării.

2. Evaluarea de laborator

Prezența semnelor clinice care evocă o afectare cantitativă sau calitativă a trombocitelor obligă medicul la efectuarea următorului algoritm de diagnostic (Fig.nr. 3).

Efectuarea numărării trombocitelor și a timpului de sîngerare (TS) pot furniza două situații :

- TS prelungit peste 5 minute și o scădere a numărului trombocitelor. În asemenea situație trombocitopenia poate fi de origine centrală (afectare medulară, prin aplazie sau invazie de celule maligne) sau periferică (vezi diagnosticul diferențial al PTI).

Pentru departajarea celor două forme este obligatorie efectuarea puncției medulare.

- TS prelungit cu număr de trombocite normal (250.000-350.000/mm³). Acest tablou este sugestiv pentru o vasculopatie (teste de fragilitate capilară alterate) sau trombopatie (funcția plachetară alterată).

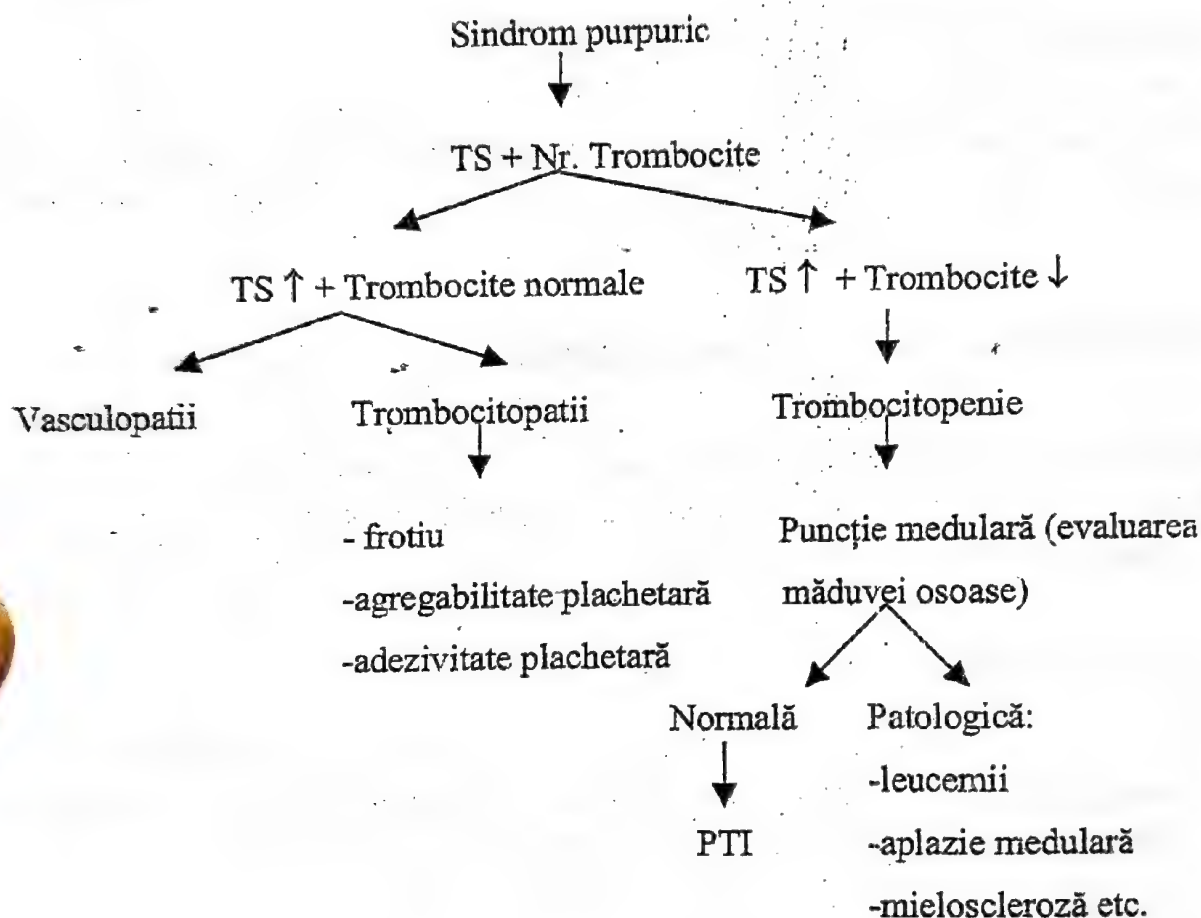


Fig. nr. 3. Algoritm de evaluare a unui sdr. purpuric

Testarea unui defect calitativ al trombocitului se face prin efectuarea agregabilității plachetare. Plachetele pacientului vor fi activate cu unul din următorii agoniști: ADP, epinefrină, collagen, ristocetină.

Existența unui tablou clinic care sugerează un defect al coagulării va trebui investigată în felul următor:

- Timpul de coagulare global Howell, se efectuează pe plasmă oxalată. Exclue timpul de activare a FXII (Hagemann) – valori normale 1 min 30 sec – 2min 30 sec.
- Timpul parțial de tromboplastină activat. El măsoară timpul scurs de la inițierea coagulării la nivelul factorului XII până la formarea finală a cheagului. Acest timp

- nu măsoară activitatea factorilor VII, XIII și anticoagulanții. Metoda utilizează cel mai frecvent ca activator Kaolinul (valori normale 30 – 33 sec.).
- Timpul de protrombină măsoară sistemul de coagulare după activarea coagulării cu tromboplastină. El nu este prelungit în deficiențele de factori VIII, IX sau XII; valori normale 10-13 sec.
- Timpul de consum al protrombinei, investighează tromboplastino-formarea (F VIII, IX, XI, XII); valorile normale sunt peste 40 secunde. În deficiența formării tromboplastinei (hemofilii) protrombina nu este activată și se acumulează în ser. Adăugarea de tromboplastină în plasmă pacientului hemofilic va determina apariția cheagului în câteva secunde.
- Timpul Quick investighează factorii de coagulare K dependenți (X, V, II, fibrinogen). Este alterat în afectările hepatice cronice avansate.
- Timpul de trombină măsoară treapta finală a cascadei coagulării, în care fibrinogenul este transformat în fibrină. Valori normale 11 – 15 secunde. Valori prelungite se întâlnesc în hipo/afibrinogenemie, disfibrinogenemie sau prezența heparinei.
- Timpul de reptilază utilizează veninul de șarpe. Este asemănător timpului de trombină, dar nu este sensibil la heparină. Astfel, un timp de trombină prelungit cu un timp de reptilază normal indică drept cauză prezența heparinei.
- testarea predispoziției ereditare la tromboze se face prin determinarea activității factorilor anticoagulanți, care este redusă (proteina S, proteina C, antitrombina III), existența unui factor V mutant (F V Leiden) rezistent la acțiunea proteinei C, o mutație a genei protrombinei care crește activitatea procoagulantă, o deficiență a fibrinolizei (deficiență de plasminogen).

2.2. Deficiențe ereditare a factorilor coagulării

Deficiențele de factor VIII sau IX (Hemofilia A sau B)

Deficiența de factor VIII și IX sunt cele mai severe tulburări ereditare ale coagulării.

Fiziopatologie

Factorii VIII și IX, împreună cu factorul 3 plachetar și ionii de calciu activează factorul X, care va declanșa activarea protrombinei și transformarea ei în trombină, ajungându-se la formarea cheagului. Din aceste motive, lipsa factorului VIII sau IX va determina la hemofilici o întârziere a formării hemostazei și o prelungire a timpului de coagulare, producându-se hemoragii puternice.

Din punct de vedere molecular factorul VIII este format din trei componente : F VIII antigenic, Factorul VIII participant la coagulare (F VIII C) și factorul Von Willebrand cu rol în activitatea plachetară.

Factorul von Willebrand este controlat de o genă autosomală, motiv pentru care lipsa acestui factor poate fi întâlnită sub forma unui tablou asemănător hemofiliei, la ambele sexe.

Factorul VIII C este controlat de o gena situată pe cromozomul X. Din această cauză, boala se manifestă la băieți, dar poate fi transmisă de femei (purtătoare).

Manifestări clinice

Primele semne clinice pot apare la naștere, deoarece factorul VIII și factorul IX nu traversează placenta. Din rapoartele existente, accidentele hemoragice la nou născut sunt rare, astfel, dacă nu există date anamnestice care să alerteze medicul, diagnosticarea bolii se face târziu.

Când copilul începe să se târască sau să meargă, se pot produce traumatisme ușoare, care să determine în schimb hemartroză sau hematoame intramusculare severe. Traumatisme ușoare ale cavității bucale pot să fie urmate de sângerări persistente timp de ore sau zile. Extractele dentare, de asemenea, pot să se soldeze cu sângerări puternice și persistente.

Marca hemofiliei rămâne hemartroza. Cele mai afectate articulații sunt cele ale genunchiului, urmate de cot, umăr și șold. Hemartroza se poate produce după traumatisme ușoare, dar și la simplele microtraumatisme provocate de mers. Semnele caracteristice sunt creșterea în volum, durerea și limitarea mișcării. Hemartrozele recidivante pot cauza blocarea sau limitarea mișcărilor, cu asocierea atrofiilor musculaturii de vecinătate, osteoporoză și modificări ale suprafețelor articulare. Consecințele sunt grave putându-se ajunge la adevărate handicapuri motorii.

Dintre hematoamele intramusculare trebuie menționate cele produse la nivelul mușchiului psoas iliac. Producerea lor la acest nivel este periculoasă datorită posibilității pierderii unei cantități de sânge ducând până la șoc hipovolemic. Semnele evocatoare sunt durerea abdominală violentă, cu imposibilitatea extensiei coapsei. Diagnosticul este confirmat prin ecografie sau computer tomografie.

Hemoragiile cu risc crescut se pot produce la nivelul structurilor vitale (sistemul nervos central, căile aeriene superioare) sau prin exanguinare (hemoragii digestive, hemoragii interne).

Pacienții cu hemofilie medie pot prezenta hemoragii preungite după intervenții chirurgicale minore, extracții dentare sau traumatisme de intensitate medie.

Diagnostic de laborator

Testul patognomonic este timpul partial de tromboplastina activat (PTTa) prelungit.

Timpul de consum a protrombinei este scurtat.

Testele specifice pentru determinarea factorului VIII sau IX demonstrează nivele scăzute. In lipsa acestor teste se poate recurge la utilizarea metodei de corecție a timpului Howell cu adaos de plasmă proaspătă (F VIII), plasmă adsorbită (F IX) sau ser vechi (F XI).

Adaosul de plasmă proaspătă va corecta timpul Howell al pacienților cu hemofilie A sau B. Plasma adsorbită va corecta numai hemofilia A și nu va corecta timpul de coagulare al bolnavului cu hemofilie B. Lipsa factorului XI va fi corectat de toate substanțele adăugate (schema nr.4)

	Plasma proaspătă	Plasma adsorbită	Ser vechi
Hemofilie A (F VIII)	+	+	-
Hemofilie B (F IX)	+	-	-
Hemofilie C (F XI)	+	+	+

Schema nr. 4. Corecția timpului Howell pentru diagnosticarea tipului de hemofilie.

Dozarea radioimunologică a factorului VIII poate clasifica hemofilia A în diferite forme de gravitate :

- Forma severă prezintă o cantitate de F VIII mai mică decât 1 u/dl (1%)
- Forma moderată prezintă o cantitate de F VIII între 1 - 5 u/dl (1-5%)
- Forma ușoară prezintă o cantitate de F VIII peste 5 u/dl (5-30%) .

Nivelul hemostatic al F VIII este mai mare de 30-40 u/dl. Trebuie subliniat că nivelul F VIII poate crește artificial la nou născut, ca un răspuns de fază acută determinat de naștere.

Unele femei purtătoare pot prezenta o scădere a valorii F VIII sau IX.

Determinarea cantitativă a acestor factori poate pune diagnosticul de „purtător”. În același scop se poate utiliza și raportul F VIII/FVW.

Diagnostic diferențial

1. **Sindromul hemoragic la nou născut.** In mod fiziologic se remarcă o scădere ușoară a nivelurilor factorilor II, VII, IX și X în primele 2-3 zile de viață. Nivelele acestor factori se vor normaliza după aproximativ 2 săptămâni. Acest fenomen este atribuit lipsei vit. K la mamă sau unei tulburări a florei intestinale responsabile de sinteza vitaminei K. Laptele de mamă este sărac în vitamina K, din care cauză copiii

prematuri și foarte rar nou născuții la termen, la care deficiența se prelungește și pot prezenta un sindrom hemoragipar. Astfel, în funcție de momentul apariției, căutarea etiologiei acestui sindrom hemoragipar poate fi făcută prin următorul raționament. Apariția semnelor în primele 24 de ore se poate datora interferenței funcției vitaminei K de către medicamente administrate mamei (fenobarbital, fenitoîn). Apariția mai tardivă se poate datora malabsorbției vitaminei K (hepatita neonatală, atrezia biliară), antibioterapie orală prelungită.

Sindromul hemoragipar se poate caracteriza prin sângerări gastrointestinale, nazale și chiar uneori intracraniene. Laboratorul pune în evidență timpii de protrombină și cel parțial de tromboplastină prelungiți. Factorii vitamina K dependenți (II, VII, X) sunt semnificativ scăzuți.

Prevenirea bolii poate fi făcută cu administrarea de 1 mg de Vit. K la nou născut.

Tratamentul constă în administrarea intravenoasă a vitaminei K 1 în doze de 1-5 mg. Hemoragiile se ameliorează, dar la prematuri sau la sugarii care prezintă hepatită neonatală de multe ori trebuie administrată plasmă proaspătă, sau chiar sânge integral.

2. Bolile hepatice se pot asocia cu sindrom hemoragipar în fazele avansate ale bolii, deoarece, exceptând factorul VIII, toți ceilalți factori ai coagulării se sintetizează în ficat. Tratamentul constă în administrarea de plasmă proaspătă (10-15 ml/kg) sau crioprecipitat. Vit.K se poate administra intravenos în doze de 1 mg/24 ore (sugari), 2-3 mg/24 ore la copil.

3. Deficiența de factor V (parahemofilia) se transmite genetic autosomal recesiv. Este cunoscută ca o boală manifestată prin sindrom hemoragipar de intensitate medie, caracterizat prin sângerări cutaneo-mucoase și hematoame. Hemartrozele pot apare, dar foarte rar. La adolescente pot apărea menoragii. Testele de laborator evidențiază prelungirea timpului parțial de tromboplastină și a timpului de trombină. Dozarea factorului V arată reducerea nivelurilor sale sanguine. Tratamentul constă în administrarea de plasmă proaspătă.

4. Boala von Willebrand este o afecțiune ereditară transmisă autosomal. Poate afecta ambele sexe. Factorul von Willebrand (VWF) este o glicoproteină multimerică sintetizată la nivelul megakariocitelor și a celulelor endoteliale vasculare. Multimerii cu greutate moleculară mare a VWF sunt responsabili de interacțiunea VWF cu matrixul subendotelial și plachetele, favorizând adezivitatea plachetară. Totodată, fiind purtător al factorului VIII, intervine și în cascada coagulării.

Manifestările clinice se aseamănă cu cele întâlnite în hemofilie, dar aceste manifestări se pot întâlni și la femei. Prezența sindromului cutaneo-mucos poate sugera existența bolii (angiohemofilie).

Examenul de laborator va arăta o prelungire a PTT și o scădere a activității F VIII. Agregabilitatea plachetelor la ristocetină și collagen este afectată. Timpul de sângerare este prelungit.

Tratamentul constă în administrarea de desmopresină (DDAVP), care permite eliberarea VWF din celulele endoteliale. Administrarea de concentrate care conțin VWF derivat din plasmă sau chiar de factor VIII pot fi de folos.

Extracțiile dentare pot fi îngrijite prin administrare de desmopresină și de antifibrinolitice (acidul ε aminocaproic).

5. Coagularea intravasculară diseminată (coagulopatia de consum) este un grup heterogen de afecțiuni care au ca element comun consumul factorilor coagulării și a plachetelor. Consecințele clinice sunt grave, determinate de producerea trombozelor în vasele mici cu ischemierea și necroza țesuturilor tributare, precum și un sindrom hemoragipar generalizat, însoțit de anemie hemolitică.

Coagularea intravasculară diseminată (CID) poate fi generată de mai multe procese: șoc septic, necrozele tisulare, leziunile endoteliale. De asemenea, fenomenul poate fi asociat hemangioamelor gigante și malignităților (LAM3). Semnele clinice caracteristice sindromului CID sunt aparitia peteșilor și a echimozelor concomitent cu prezența unui sindrom de sângerare prelungită la nivelul locurilor de injectare sau a inciziilor chirurgicale. La nivelul pielii și mucoaselor se mai pot remarca zone de necroză. Pot apare infarctizări la nivelul organelor (rinichi!). Sindromul anemic accentuat are aspectul unei anemii hemolitice microangiopatie.

Laboratorul indică un consum al factorilor coagulării (II, V, VIII și fibrinogen) și a plachetelor. Timpii de protrombină, Quick și PTT sunt prelungiți. Numărul de plachete este scăzut drastic. Pe frotiul de sânge apar elemente specifice acestui sindrom, hematii fragmentate (schizocite). De asemenea, datorită procesului de fibrinoliză secundară, pot apare la nivelul sângelui sau în urină, în caz de afectare renală, produșii de degradare ai fibrinei (PDF).

Tratamentul trebuie să vizeze următoarele obiective:

- tratarea cauzei declanșatoare a sindromului CID
- refacerea homeostaziei prin combaterea șocului, acidozei și a hipoxiei care acompaniază SCID. În cazul hemoragiilor severe se pot utiliza sânge, plasmă proaspătă, sau crioprecipitat.

Heparina poate fi utilizată în SCID din cadrul leucemiei promielocitare sau purpura fulminans, dar este ineficace în șocul septic, în transfuzări de sânge incompatibile, mușcături de șarpe.

În SCID asociat sepsisului și purpura fulminans administrarea de proteină C activată are efect benefic.

6. Sindromul antifosfolipidic se poate caracteriza prin prezența anticorpilor care acționează direct sau încrucișat cu unii factori ai coagulării. Ei sunt cunoscuți sub numele de factori anticoagulanți circulanți câștigați. Descriși cel mai frecvent în

LES, limfoame și alergia la penicilină, ei reprezintă o componentă a sindromului antifosfolipidic. Acești inhibitori apăruiți spontan au fost raportați și după unele infecții virale.

Manifestările clinice se caracterizează prin sindrom hemoragiar. Tulburările în hemostază pot fi induse atât de trombocitopenie cât și datorită sindromului antifosfolipidic propriu-zis.

Testele de laborator indică o prelungire a PT și PTT deoarece anticorpul afectează factorii VIII, IX și mai rar protrombina. Acești timpi nu se corectează prin adăos de plasmă proaspătă, cum se întâmplă în hemofilie.

Tratamentul este eficace când se administrează factor VIII recombinant, factor VII recombinant sau concentrat de complex protrombinic.

Anticoagulante lupice pot dispărea după tratamentul crizei lupice. Anticoagulante apărute după infecții virale pot dura câteva săptămâni sau luni.

Uneori, în mod curios, anticoagulanții lupici se pot asocia cu o predispoziție la tromboze, demonstrând caracterul lor heterogen, care produce efecte multiple și diferite.

Complicațiile trombotice vor fi tratate ca orice eveniment similar.

Complicațiile pe tratament lung sunt redutabile.

- Hemartroza repetată poate genera o veritabilă artropatie caracterizată prin limitarea mișcărilor și atrofia musculaturii de vecinătate. Copilul poate adopta poziția de „picior de broască”. Aspectul clinic al articulației nu poate fi deosebit fără dificultate de cel din formele monoarticulare ale ACJ. Procesul inflamator declanșat prin depunerea fierului sau eliberarea de enzime proteolitice din leucocite în spațiul articular face ca distincția între cele două afecțiuni să se facă uneori numai cu ajutorul probelor de laborator. Evacuarea sîngelui din hemartroză se poate face numai după corecția nivelului factorului VIII. Imobilizarea trebuie făcută după o extensie blândă.
- Incidența bolilor transmise prin transfuzie (hepatita B, HIV) este redusă în prezent prin utilizarea F VIII recombinat. Totuși, periodic copiii hemofilici trebuie verificați pentru diagnosticarea precoce a acestor afecțiuni.
- Apariția inhibitorilor împotriva factorilor VIII sau IX poate genera o prelungire a sîngerărilor și o lipsă de răspuns la terapia de substituție. În asemenea situație, pentru stăpânirea hemoragiilor se poate administra factor VII recombinant, dar măsura nu este lipsită de riscurile producerii trombozelor.

Diagnostic pozitiv

În fața unui sindrom hemoragiar medicul este obligat să se focalizeze pe diagnosticul hemofiliei A sau B. Prelungirea timpului de coagulare Howell și a PTT sustine

diagnosticul prezumptiv de tulburare de hemostază. Un timp de protrombină sau a timpului Quick poate sugera că defectul este în zona tromboplastinoformării. Această idee este confirmată prin scurtarea drastică a timpului de protrombină sau dozarea radioimunologică a factorilor coagulării (F VIII sau F IX). Corectarea timpului Howell cu plasmă proaspătă sau plasmă adsorbită pe sulfat de bariu poate face distincția între cele două tipuri de hemofilii, chiar în laboratoare mai puțin dotate. Dozarea radioimunologică a factorului VIII poate încadra hemofilia A în cele trei forme de gravitate.

Atenție! Utilizarea curentă a timpului de coagulare pe lamă poate să nu diagnosticheze formele ușoare din hemofilie, datorită participării tromboplastinei tisulare. Din aceste motive metoda nu se mai utilizează.

Tratament

A. Tratamentul profilactic constă în prevenirea traumatismelor și interzicerea administrării antiagregantelor plachetare (aspirină și alte antiinflamatoare nesteroidiene). Deși se utilizează tot mai frecvent produși recombinanți, pacienții trebuie vaccinați antihepatită B și periodic trebuie controlați pentru depistarea unei afectări hepatice. În cazul unor afecțiuni care necesită manevre ortopedice, se evită imobilizările prelungite.

Calcularea dozei de F VIII recombinant se face după următoarea formulă:

$$(U \% \text{ FVIII plasmatic dorit}) \times G \text{ (kg)} \times 0,5 = U \text{ F VIII administrat.}$$

Odată cu producerea primei hemartroze sau a altui accident hemoragic, copilului i se va insera un cateter central pe care se va administra factor VIII recombinant în cantitate de a menține un nivel plasmatic adecvat unei hemostaze corecte (1 – 2 u %) la un interval de 2-3 zile.

B Terapia substitutivă este necesară când se produc totuși accidente hemoragice. În aceste condiții F VIII trebuie crescut la nivele sigure hemostatice (30-40 u %) sau, în cazuri grave, chiar 100 u %.

- Hemartrozele vor necesita 20 – 40 u /kg FVIII
- Hematoamele, extracțiile dentare, hematoamele de la nivelul cavității bucale 20 u /kg de FVIII
- Epistaxisul necesită compresie timp de 20 minute, terapie antifibrinolică și 20 u /kg de F VIII
- Chirurgia majoră sau accidentele vasculare centrale necesită 50 – 75 u /kg FVIII administrat la început, după care necesită menținerea nivelului de FVIII plasmatic la un nivel peste 100 u % prin administrare orară de 2-4 u /kg/oră FVIII timp de 5-7 zile.
- Hematuria necesită repaus la pat, 20 u /kg F VIII și, eventual, prednison 2 mg/ kg

- În formele cu nivele medii ale F VIII acesta poate fi eliberat prin administrarea de desmopresină. Administrarea desmopresinei este inefficientă în formele severe de hemofilie A cât și în deficiențele de factor IX (hemofilia B).

Prognostic

Deși complicațiile sunt redutabile, utilizarea F VIII preventiv a ameliorat prognosticul și speranța de viață.

2.3/ Purpurele trombocitare

Trombocitele sunt elemente figurate ale sângelui, anucleate, produse la nivelul citoplasmei megakariocitului matur. Ele joacă un rol important în producerea cheagului. Receptorii de suprafață pentru FvW și fibrina favorizează adezivitatea și agregabilitatea trombocitelor. Astfel, în momentul lezării endoteliului vascular, collagenul subendotelial declanșează adezivitatea și activarea plachetară. Aceste plachete activate vor elibera substanțe ca Tromboxan A₂, ADP, ATP, serotonina și fibrinogenul, formând un cheag fragil la nivelul leziunii. Efectele vaso-constrictoare ale tromboxanului A₂ și ale serotoninei vor accelera închiderea leziunii. Totodată eliberarea factorului VII tisular, împreună cu factorul 3 plachetar, va activa cascada coagulării, care definitivează închiderea leziunii.

Numărul normal de trombocite este de $150.000-450.000/\text{mm}^3$. Scăderea trombocitelor sub $150.000/\text{mm}^3$ se produce într-o serie de afecțiuni cauzate de următoarele evenimente :

- scăderea producției trombocitelor de cauze congenitale sau câștigate
- distrugerea crescută în periferie a trombocitelor normal formate, prin procese imune sau non-imune
- sechestrarea plachetelor în splină sau în alte organe.

A. Purpura trombocitopenică idiopatică

Este o afecțiune frecvent întâlnită la copii, caracterizată prin sindrom hemoragiar cutaneo-mucos, produs prin scăderea trombocitelor. $< 150.000/\text{mm}^3$

Etiologie

Cele mai multe cazuri pot avea un aspect acut. Aproximativ la 60% din cazuri se regăsește o afecțiune virală pe care copilul a prezentat-o cu 3-4 săptămâni înainte. Au

fost incriminate propriu-zis toate infecțiile virale comune, dar și virusul Epstein-Barr și HIV. După expunerea la o viroză, o mică parte din copii pot dezvolta auto-anticorpi direcționați și legați de suprafața trombocitelor. Aceste trombocite sunt recunoscute prin receptorul Fc al macrofagelor splenice, sunt captate și distruse.

Tablou clinic

febră echimoz epistaxis	gumoragii muc. jug G-int	hematurie menoragii h. cerebrale
-------------------------------	--------------------------------	--

Vârsta cea mai frecvent afectată este între 1-4 ani. Copilul prezintă brusc un sindrom hemoragipar cutaneo-mucos caracterizat prin elemente peteșiale generalizate, echimoz, epistaxis. La nivelul cavității bucale se pot observa gumivoragii accentuate de spălatul pe dinți și peteșii la nivelul mucoasei jugale. În cele mai multe cazuri, istoricul semnalează o viroză care a precedat apariția sindromului hemoragipar cu 3-4 săptămâni.

Examinarea fizică pe aparate este normală. Splenomegalia este rară. Majoritatea copiilor afectați (80-90%) prezintă o evoluție autolimitată. Perioada de revenire este de aproximativ 6 luni. O mică parte din pacienți pot prezenta, în prima fază de boală, hemoragii grave: epistaxis sever, sângerări ale tractului gastrointestinal, hematurie și menoragii. Foarte rar se pot produce hemoragii cerebrale cu consecințe devastatoare sau chiar moarte. Incidența acestui accident este cifrată la 0,1 - 0,2%. Riscul hemoragiei intracerebrale crește când numărul plachetelor scade sub 10.000/mm³ și când se produc traumatisme craniene sau se asociază tratament cu aspirină. Unii autori consideră că riscul se micșorează considerabil dacă prin mijloace terapeutice se ridică numărul trombocitelor peste 20.000/mm³. Acești pacienți răspund greu la tratament. Cu toate acestea unii autori consideră că rezolvarea sângerărilor nu corelează cu numărul plachetelor circulante. PT, PTT = N

< 10 000
AT-5
Hatu

Date de laborator

TC < 20 000
leuc, hem = N
Hb
TS > 5'

hemostaza = N
PM → megacario imature, Tz
frotiu se monitorizează săptăm → lună

Acu T
ANA
f-leuc
CML
HIV

Scăderea numărului trombocitelor sub 20.000/mm³ se întâlnește în mod curent în formele grave ale bolii. Numărul hematiilor și al leucocitelor este normal. Hemoglobina poate fi scăzută datorită sindromului hemoragipar prezent. Timpul de sângerare este prelungit peste 5 minute. Testele care investighează hemostaza sunt normale.

heba
Coer

Aspiratul din măduva osoasă nu este considerat de unii autori obligatoriu, dacă tabloul clinic și de laborator este tipic. Totuși, posibilitatea de a începe un tratament cortizonic în cazul unor leucemii acute „mascate” face totuși ca indicația puncției medulare să fie făcută înainte de începerea tratamentului. Frotiul obținut indică megakariocite imature, cu puține trombocite, semn al turn-over-ului periferic crescut.

VN = 150 000 - 450 000 / mm³

Dr. Silvermanu

Diagnosticul diferențial

PTI trebuie diferențiată de alte trombocitopenii periferice (distrugeri în periferie) precum și de trombocitopenii centrale (tulburări de producție).

a) Trombocitopenii periferice

heparina (he)

- Trombocitopeniile induse de medicamente apar (fenitoin, acid valproic, heparina). Diagnosticul este pus prin dozarea anticorpilor dependenți de medicament și prin urmărirea clinică. Purpura dispare la excluderea medicamentului din terapie.

SHU

- Distrugeri plachetare non-imune (sindromul hemolitic și uremic). Forma clasică a acestui sindrom debutează după un episod de enterocolită acută declanșată de E. Coli O157H7. El este cauzat de o toxină specifică (verotoxina) produsă de această tulpină și care se leagă de celulele endoteliale, de preferință cele

renale.

Tabloul clinic se caracterizează prin semne de insuficiență renală acută, semne de hemoliză și trombocitopenie. Laboratorul va indica o anemie hemolitică, în prezența unei insuficiențe renale și a sindromului de coagulare intravasculară. Pe frotiul sanguin se pot observa hematii fragmentate (schizocite). Tratamentul vizează echilibrarea hemodinamică și aplicarea metodelor de substituție a funcției renale (hemofiltrare, hemodializă). Plasmafereza este rezervată pentru bolnavi cu trombocitopenie severă și complicații neurologice.

- Sindromul Kasabach Merritt se caracterizează prin hemangiom gigant asociat cu trombocitopenie produsă de un SCID.

Sechestrarea splenică produsă în splenomegaliile de cauză infecțioasă, infiltrativă, neoplazică, obstructivă sau hemolitică.

- Lupusul eritematos sistemic caracterizat, pe lângă alte semne tipice, și de apariția unor modificări hematologice (pancitopenie imună).

- Sindromul Evans, caracterizat prin anemie hemolitică cu test Coombs pozitiv și trombocitopenie datorată prezenței anticorpilor antitrombocitari.

b) Trombocitopenii centrale prin deficiența de producție

- Sindroame trombocitopenice congenitale

Trombocitopenia amegacariocitară congenitală se caracterizează clinic prin trombocitopenie profundă, în absența megacariocitelor în măduva osoasă. Tratamentul constă în transplant de măduvă osoasă.

- Sindromul trombocitopenie - absența radius (TAR) se caracterizează prin trombocitopenie centrală asociată cu aplazie radială sau a policelui.

- Sindromul Wiskott-Aldrich întrunește trei criterii: trombocitopenie centrală, eczemă și imunodeficiență. Aceste semne nu sunt prezente la naștere, ci se instalează în perioada primului an de viață. Este o afectare X-linkată.

Trombocitopenia indusă de medicamente

- pauca top*
Ors
vw
(ist fam)
LA
- Anemia Fanconi se caracterizează prin pauca top centrală asociată cu modificări scheletice și anomalii cromozomiale.
 - Boala von Willebrand se caracterizează prin trombocitopenie cu istoric familial de trombocitopenie. Diagnosticul se bazează pe dozarea nivelului scăzut de FvW, trombocitopenie, modificări ale agregabilității plachetare indusă de ristocetină.
 - Leucemia acută. Trombocitopenia apare într-un context clinic caracteristic (limfadenopatie, hepatosplenomegalie și anemie). *ly, anemie, HbM*

Forme clinice → a noului-născut < *la sistemica*
 Ac maternă a t

Purpura trombocitopenie a noului născut este o afecțiune care este expresia fie a unei boli sistemice fie rezultatul transferului de anticopi materni direcționați împotriva plachetelor fetale.

- Etiologie:
 - infecții fetale sau neonatale virale (rubeola, CMV) *Ig G + CS*
exacerbarea
transfuzia plachete
 - tulburări ale răspunsului imun (purpura trombocitopenică neonatală-autoimună).
- Diagnosticul se bazează pe identificarea virusurilor sau a celorlalți agenți patogeni, precum și pe evidențierea autoanticorpilor materni direcționați împotriva plachetelor tatălui.
- Tratamentul constă în injectarea de Ig G la mamă în perioada prenatală începând din semestrul al doilea.

Nașterea este indicată a se face prin cezariană. Dacă după naștere trombocitopenia persistă și este manifestă se poate administra o transfuzie plachetară identică din punct de vedere fenotipic.

Copilul născut din mamă cu PTI prezintă un risc mai scăzut de sindrom hemoragipar decât trombocitopenia autoimună. Totuși, o formă severă de boală la nou născut se poate intui dacă mama înainte de naștere prezintă un număr scăzut de trombocite.

Tratamentul include administrarea de Ig G i.v. corticosteroizi la mamă înainte de naștere.

Tratament < *transf plachete*
Ig G
exacerbarea
plachetare
 + CS! < *mobil P = 0,5-1 mg/kg zi (4-5)*
PON = 2 mg/kg zi (10-14)
 (punctie)

Scopul tratamentului este de a ridica rapid numărul trombocitelor pentru a reduce riscul vital al afecțiunii. Nu există dovezi că tratamentul afectează evoluția ulterioară a bolii.

1. Tratamentul substitutiv constă în transfuzarea de plachete. Deoarece anticorpii se leagă de trombocitele transfuzate ca și de cele autologe, transfuzia de masă plachetară se indică numai în situațiile de risc vital.

→ Ac. produse Ac. a plachetari ⇒ distrugere rapidă a celor

2. Tratamentul medicamentos

- Imunoglobulina G se administrează intravenos în doză de $0,8 - 1 \text{ g/kg/zi}$, 1-2 zile. Induce creșterea trombocitelor în 95 % din cazuri. Tratamentul este foarte costisitor.
- Imunoglobulina anti D se administrează i.v. Când este administrată subiecților Rh + poate induce o anemie hemolitică. Mecanismul constă în blocarea receptorilor Fc ai macrofagelor, împiedicând distrugerea plachetelor și favorizând creșterea lor numerică.

3. Splenectomia

Indicațiile splenectomiei sunt puține :

- severă* → Dacă un copil cu vârsta mai mare de 4 ani prezintă purpura trombocitopenică severă care nu poate fi controlată prin terapia medicamentoasă
- risc* → Dacă apar complicații cu risc vital (hemoragii intracraniene)

Complicațiile splenectomiei pot fi serioase datorită sindromului hemoragipar greu de controlat. Postsplenectomie, infecțiile cu germeni gram negativi încapsulați (pneumococ, haemophilus influenzae) pot fi redutabile. Datorită acestor complicații copiii supuși splenectomiei trebuie vaccinați, iar în timpul intervenției și postoperator profilactizați cu penicilină.

4. Plasmafereza poate fi utilizată în formele severe cu risc hemoragic crescut non responsive la tratament.

Evoluție

Formele acute (80-90 % din cazuri) au o evoluție auto-limitată până la 6 luni, independent de tratamentul inițial. Majoritatea pacienților își normalizează numărul de plachete în câteva luni de la debut. Riscul de deces prin hemoragii cerebrale este mic (0,1-0,5%). Un marker de gravitate îl constituie o scădere a trombocitelor sub 10.000/mm³. De aceea, creșterea numărului peste 20.000/mm³ micșorează riscul hemoragiilor cerebrale. Din această cauză la ora actuală grupuri de cercetători consideră că scăderea plachetelor la o cifră mai mare de 20.000/mm³, poate plasa bolnavul într-o zonă de siguranță și nu administrează tratament, ci urmăresc pacientul atent (waiting watchful).

Forma de PTI cronică este definită de menținerea trombocitopeniei peste 6 luni. Aceste cazuri trebuie investigate atent dacă nu sunt generate de colagenoze (LES), infecții (HIV) sau de cauze non imune (boala von Willebrand).

În cazul PTI cronică, splenectomia poate induce remisiunea în 60-80 % cazuri, dar trebuie luată în discuție posibilitatea ulterioară de infecții cu germeni gram negativi încapsulați.

Există păreri că post/splenectomie imunosupresivele au un efect bun (Ciclofosfamidă, Azatioprină și Micofenolatul de mofetil).

Rezultate bune sunt raportate după utilizarea anticorpilor monoclonali anti CD 20 (Rituximab). Utilizarea lor este scumpă și necesită încă urmărirea efectelor secundare.

B. Tulburări ale funcțiilor plachetare (trombocitopatii)

- a) Sindromul Bernard Soulier se caracterizează prin trombocitopenie cu plachete gigante care prezintă o agregabilitate indusă de ristocetină scăzută. Este o afecțiune transmisă autosomal recesiv.
- b) Trombastenia Glanzmann se caracterizează printr-un timp de sângerare prelungit, cu un număr de plachete normal. Dimensiunile și morfologia plachetelor sunt normale. Agregabilitatea este anormală cu excepția celei induse de ristocetină. Boala se transmite autosomal recesiv.
- c) Deficiențele ereditare în granulele stocate în plachete. Granulele conțin ADP, ATP, calciu, serotonină. Diagnosticul se pune prin microscopie electronică. Tratamentul se face prin administrare, în caz de hemoragii severe, de desmopressin, transfuzii plachetare.

2.4. Purpura vasculare

1. Purpura Henoch-Schonlein se caracterizează prin prezența a patru sindroame cardinale:
 - rash-ul purpuric: elementele peteșiale apar ca pete eritematoase care pot conflua, formând placarde (purpura anafilactică). Dispoziția elementelor este în special pe membrele inferioare și fese, simetrice, mai accentuate periarticular.
 - sindromul articular: sunt afectate mai multe articulații mari, de unde și confuzia cu reumatismul articular acut (purpura reumatoidă). Artrita dispare în 1-2 săptămâni, fără sechele.
 - sindromul digestiv: durerile abdominale pot varia de la simple epigastralgii la dureri atroce, amintind și putând face confuzia cu un abdomen acut chirurgical. Vărsăturile pot fi prezente, iar scaunele pot fi sanguinolente.
 - sindromul renal se caracterizează prin hematurie. Prezența glomerulonefritei poate fixa prognosticul sever al bolii. Examenul biptic al pielii, sau intestinului este de aneuri leucocitoclastică, cu depuneri de Ig A. Testele de coagulare sunt normale.
2. Sindromul Ehlers Danlos se caracterizează prin pielea elastică și articulații laxe care se pot luxa foarte ușor. Timpul de sângerare poate fi prelungit, dar restul testelor hemostazei sunt normale. Uneori se poate asocia cu o tulburare a agregabilității plachetare la colagen.

Bibliografie

1. Ahmed S, Siddiqui AK, Shahid RK : Prognostic variables in newly diagnosed childhood immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2004 ; 77(4) : 358-62.
2. Di Paola JA, Buchanon GR : Immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Clin N Am* 2002 ; 911-928.
3. Montgomery RR, Scott JP : Hemorrhagic and thrombotic disease. In *Nelson Textbook of Pediatrics*. Ed.17, Behrman RE, Kliegman RM, Jensen BH, Saunders B, 2004
4. Nugent DJ : Childhood immune thrombocytopenic purpura. *Blood Rev*. Mar 2002 ; 16(1) : 27-9
5. Rick ME, Walsh CE, Key NS : Congenital bleeding disorders. *Hematology* (Am Soc Hematol Educ Program). 2003 ; 559-74.
6. Shad AT, Gonzalez CE, Sandler SG : Treatment of immune thrombocytopenic purpura in children : current concepts. *Paediatr Drugs*. 2005 ; 7(5) : 325-36.
7. Wang J, Wiley JM, Luddy R and col. : Chronic immune thrombocytopenic purpura in children : assesement of Rituximab treatement. *J Pediatr* 2005 ; 217-221.

Capitolul 3

BOLILE MALIGNNE

Ingrith Miron

3.1. Neoplaziile perioadei neo-natale

- Cancerul perioadei neonatale este încă puțin cunoscut în practica asistenței acestei grupe de vârstă.
- Unele neoplazii descoperite de la naștere și până la vârsta de o lună au o malignitate mai redusă histologic.
- În geneză sunt implicate unele oncogene ale căror expresie și modulare se produce în celulele embrionale și fetale.
- Nou născuții sunt predispuși la reacții adverse la chimioterapice, mai ales dacă au și tare malformative congenitale.
- Aceste particularizări impun măsuri speciale de terapie a neoplaziilor neonatale.

Epidemiologie

- Studii din Statele Unite arată o incidență anuală de 2,7 cazuri la 1 milion de nou născuți. Există studii similare și în Europa de Vest în care incidența anuală e de 22,3 la 1 milion de nou născuți.
- Mortalitatea prin malignități e de 6-8 la un milion de nou născuți.

Repartitia formelor histologice

TUMORĂ	TOTAL	MALIGNNE
Teratoame	46	3
Tumori de țesuturi moi	25	10
Neuroblastom	16	16
Leucemii	14	14
Tumori renale	7	6
Tumori SNC	5	4
Tumori hepatice	4	2
Retinoblastoame	3	3
Carcinoame	2	2
Total	122	60

Frecvența comparativ cu aceleași entități la sugar și copil

TIPUL	NOU NĂSCUT	SUGAR	COPIL <16 ANI
Leucemii%	13	14	34
Tumori SNC%	3	13	18
Limfoame%	0,3	1	14
Neuroblastom%	14	27	8
Tumori renale%	13	11	6
Sarcoame%	11	3	8
Tumori hepatice%	0,3	3	1,3
Teratatoame maligne%	0,1	6	0,4
Retinoblastom%	0,3	1,5	4
Altele%	1,7	5	6,4

Tabloul clinic

50% din neoplazii și un procent mare de tumori benigne sunt diagnosticate în primele 7 zile de viață, dar prin mijloace imagistice (ecografii) se pot diagnostica și antenatal.

Aspectele localizărilor

LOCALIZARE	BENINGNE	MALIGNE
Subcutan sau de părți moi	Hemangiom Teratom Fibrom Infecții virale congenitale Chist bronșic sau de canal tireoglos	Sarcom Teratom Neuroblastom Leucemii
Abdomen și/sau pelvis palpatoriu	Teratom Rinichi polichistic Căi minore obstruate Hamartroame hepatice Duplicație gastro-intestinală Hepatosplenomegali	Neuroblastom Tumora Wilms Teratom Leucemii și limfoame
Intracraniene	Hemoragii Hidrocefalie Teratom Malformații vasculare	Tumori SNC, perimetru cranian mărit, fontanela anterioară bombată, iritabilitate

Hemangioamele reprezintă 2% din tumorile neonatale.

În diagnosticul neoformațiilor neonatale se folosesc :

- investigații de laborator : hematologie, histologie, histoenzimologie, imunologice, biologice și de genetică moleculară.
- investigații imagistice : radiografii, ecografii, CT, RMN, scintigrafii

Prognostic

Supraviețuirea îndelungată este semnalată la 50% din cazuri, excepție fac tumorile maligne al SNC și leucemiile.

Localizări tumorale neonatale

Tumori germinale

- Teratomul este cea mai frecventă tumoră neonatală cu o rată F:B 1,5/1, de diverse tipuri histologice (orto, mezo sau endodermice) cu celule fie de tip adult imatur sau malign (germinom sau coriocarcinom); 20% cu celule imature.
- Tratamentul este chirurgical și chimioterapic.
- Teratoamele cu celule germinale extragonadale au prognostic bun.

Neuroblastomul

- Reprezintă 30-50% din neoplaziile neonatale, formele congenitale pot avea frecvent regresie spontană.
- Metastazele hepatice (Sdr Pepper) sunt adesea semnalate chiar de la debut, alături de metastaze osoase, de țesut subcutanat, în special retroorbital, medulare și ganglionare.
- Frecvența stadiilor la diagnostic: stadiile I-II 44%, stadiul III 24%, stadiul IV 7-16%, stadiul IV S 12% (metastaze multiple excluzând osul).
- Supraviețuirea peste 2-3 ani este de 80% la nou născut față de 50% la sugari, prin posibilitatea mai crescută de automatizare a tumorilor și prin frecvența stadiului IVS.
- Terapie: chirurgicală, chimioterapie pre și post exereză.
- Unele țări efectuează screening de depistare la naștere prin dozarea catecolaminelor urinare (Japonia)

Tumori renale

- Depistarea unor forme se poate face ecografic antenatal în T. Wilms și nefromul mezoblastic
- Caracteristic pentru diagnosticul clinic este masa tumorală abdominală, cu deformarea asimetrică a abdomenului și contact lombar prin nefromegalie. Palparea formațiunii se face blând, din rațiuni de hiperfragilitate tumorală.
- Metode imagistice de depistare și stadializare: urocistografie, ecografie, CT și RMN, scintigrafii.

- Tratament: chimioterapie pre și post-rezecție.
- Rezultatele terapeutice sunt în funcție de momentul diagnosticului, a ratei de răspuns la chimioterapie, a terapiei chirurgicale fără ruperea tumorii la intervenție precum și a aspectului histologic favorabil sau nu.

Tumorile de părți moi

- Cele mai frecvente sunt sarcoamele maligne, îndeosebi rabdomiosarcoamele.
- Terapie este multimodală cu exereză și citostatice.
- Varietatea de fibrosarcom congenital are un prognostic favorabil cu tratament prin rezecție și chimioterapie.

Retinoblastomul

- Aproximativ 40% sunt de tip familial, caracterizate prin mutație genică a cromosomului 13q, multe dintre cele familiale sunt bilaterale.
- Schemele ultimelor decenii folosesc enucleere, chimioterapie și radioterapie locală.
- Prezintă la distanță de ani risc pentru apariția unei a II-a tumori.

Leucemii

- Contrar progreselor mondiale importante în chimioterapie ce asigură o supraviețuire a copilului leucemic de peste 75%, formele congenitale de leucemie sunt rapid letale. Cele mai frecvente din leucemiile acestei vârste sunt LAM urmate de LAL. Rata de supraviețuire este de 24% pentru LAM și de doar 13% pentru LAL.
- Clinic aspectul este de stare extrem de gravă cu anemie severă, insuficiență acută cardiorespiratorie, abdomen mult distins de volum prin hepatosplenomegalie, fenomene hemoragice grave, mergând până la CID în LAM3, semne neurologice (tremurături, letargie, convulsii, comă).
- Terapie cu citostatice este modulată pe protocoale complexe, în funcție de imunofenotipare. Datorită fragilității acestei vârste, schemele pot fi efectuate fără mortalitate în toxicitate excesivă, doar în câteva centre din SUA, Franța, Germania, Canada.
- Cu prognostic sever sunt cele care au rearanjamente ale cromozomului 11q13 asociate cu rezistență la terapia cu inhibitori ai topoizomerazei.
- Rar se semnalează în LAM evoluție spontană de remisiune de scurtă durată care se transformă în sindrom mielodisplazic tranzitoriu, semnalat mai ales la cei cu trizomie 21 (sdr. Down), la care terapia cu citostatice se poate temporiza.

Histiocitoza - boala Abt-Letterer-Siwe

- Este foarte rar semnalată de la naștere și apare exclusiv în forma generalizată sistemică;
- Ca diagnostic clinic nou născuții prezintă erupții tipice în maiou pe trunchi de aspect purpușo-peteșial și scuamozo-necrotic, cu intensificare la nivelul plicilor,, hepato-splenomegalie, anemie, insuficiență respiratorie prin afectarea interstitală și micronodulară a pulmonului, afectări ale SNC.
- Electronomicoscopic se semnalează prezența de corpi Birbeck care confirmă diagnosticul suspionat în histologia optică.
- Imunologic leziunile biopsiate prezintă antigene specifice care sunt tipate cu Ac monoclonali pentru CD1.
- Boala evoluează în pusee și prognosticul ei este semnat de numărul de localizări prezente, pentru aceasta efectuându-se scorul pronostic Lahey, care cu cât este mai mare, cu atât este asociat unei mortalități mai crescute.
- Terapia cu citostatice poate produce remisiuni de lungă durată și vindecări în situațiile în care disfuncțiile de organe sunt mai puțin importante.

Tumori maligne ale SNC

- După tipul histologic, ca și frecvență sunt: 45% teratoame, 16% gliome, 8% meduloblastoame, 7% papiloame de plex coroidal și 7% craniofaringioame. Cele mai frecvente sunt supratentoriale.
- Clinic sunt prezente semne de hipertensiune intracraniană, cu vărsături în jet, bombarea fontanelei, convulsii, comă, hidrocefalie (marirea diametrului cranian), la formele cu debut intrauterin.
- Aspectul histologic este foarte important în evoluția și prognosticul acestor tumori.
- Evoluția tumorilor congenitale ale SNC este severă, supraviețuirea este în jur de 28% peste 18 luni.
- Terapia: rezecția tumorii completă sau cât mai largă, dacă nu-i posibilitate totală, și scheme cu citostatice în funcție de histologie. Radioterapia convențională nu este o procedură uzitată la această vârstă, alte proceduri moderne de tip „gamma knife” urmând a-și demonstra eficacitatea pe serii mai importante de bolnavi.

3.2. Boala Hodgkin la copil

Linfomul malign hodgekinian este o condiție neoplazică cu originea unicentrică și caracteristici de diseminare previzibilă, contigui la ariile ganglionare limfatice.

Histiocitoza – boala Abt-Letterer-Siwe

- Este foarte rar semnalată de la naștere și apare exclusiv în forma generalizată sistemică;
- Ca diagnostic clinic nou născuții prezintă erupții tipice în maieu pe trunchi de aspect purpuro-peteșial și scuamozo-necrotic, cu intensificare la nivelul plicilor,, hepato-splenomegalie, anemie, insuficiență respiratorie prin afectarea interstitală și micronodulară a pulmonului, afectări ale SNC.
- Electronomicoscopic se semnalează prezența de corpi Birbeck care confirmă diagnosticul suspionat în histologia optică.
- Imunologic leziunile biopsiate prezintă antigene specifice care sunt tipate cu Ac monoclonali pentru CD1.
- Boala evoluează în pusee și prognosticul ei este semnat de numărul de localizări prezente, pentru aceasta efectuându-se scorul pronostic Lahey, care cu cât este mai mare, cu atât este asociat unei mortalități mai crescute.
- Terapia cu citostatice poate produce remisiuni de lungă durată și vindecări în situațiile în care disfuncțiile de organe sunt mai puțin importante.

Tumori maligne ale SNC

- După tipul histologic, ca și frecvență sunt: 45% teratoame, 16% gliome, 8% meduloblastoame, 7% papiloame de plex coroidal și 7% craniofaringioame. Cele mai frecvente sunt supratentoriale.
 - Clinic sunt prezente semne de hipertensiune intracraniană, cu vărsături în jet, bombarea fontaneli, convulsii, comă, hidrocefalie (marirea diametrului cranian), la formele cu debut intrauterin.
- Aspectul histologic este foarte important în evoluția și prognosticul acestor tumori.
- Evoluția tumorilor congenitale ale SNC este severă, supraviețuirea este în jur de 28% peste 18 luni.
 - Terapia: rezecția tumorii completă sau cât mai largă, dacă nu-i posibilitate totală, și scheme cu citostatice în funcție de histologie. Radioterapia convențională nu este o procedură uzitată la această vârstă, alte proceduri moderne de tip „gamma knife” urmând a-și demonstra eficacitatea pe serii mai importante de bolnavi.

3.2. Boala Hodgkin la copil

Limfomul malign hodgkinian este o condiție neoplazică cu originea unicentrică și caracteristici de diseminare previzibilă, contigui la ariile ganglionare limfatice.

Particularitățile BH la copil

- La copil, debutul bolii este de obicei localizat în grupele ganglionare superficiale
- Aspectele histologice favorabile predomină față de cele defavorabile
- Semnele de evolutivitate clinico - histologică sunt mai puțin exprimate
- Răspunsul la terapie este mai bun la vârstele mici comparativ cu cele mai mari
- Laparotomia și splenectomia sunt procedee puțin utilizate, fiind grevate de complicații majore

Etiologie și epidemiologie

- Cauza BH rămâne necunoscută.
- Incidența variază de la 1 la 10 la 100.000 copii.
- Distribuție bimodală, un prim vârf de incidență în 15-35 de ani și un altul după 50 de ani.
- Există o preponderență masculină (B/F = 3/1).
- Incidența este crescută la familiile cu membri consanghینی și la gemeni.
- Dezordini imunologice pot fi asociate cu BH precum: LED, artrita reumatoidă, ataxie - teleangiectazie și agamaglobulinemia de tip Swiss.
- Majoritatea cazurilor de BH dezvoltate în țările în curs de dezvoltare și circa 1/3 din cele survenite în USA sunt asociate cu prezența virusului EBV. BH este un limfom caracterizat prin prezența unui infiltrat limfocitic pleomorf cu celule maligne multinucleate (celule Sternberg Reed -SR). Majoritatea cancerelor de tip BH provin în prealabil din celulele B ale centrului germinal al ganglionilor limfatici și nu sunt capabile să sintetizeze Ig. Virusul Epstein Barr (EBV) a fost asociat cu BH în studiile epidemiologice.

Patologie

Macroscopic, BH diseminează pe cale contiguă din grupele ganglionare, de la un ganglion la altul. Metastazele la distanță, de tip „skip metastatis” sunt rare. Afectarea ganglionului supraclavicular stâng adesea urmează după afectarea ganglionilor para-aortici, iar afectarea ganglionilor supraclaviculari stângi urmează după afectarea mediastinală. Afectarea ganglionilor survine în asociație cu afectarea splinei care la rândul său este urmată de afectarea hepatică sau medulară sau a ambelor.

Subtipul histologic, scleroza nodulară, manifesta tendința cea mai crescută de diseminare prin contiguitate în timp ce diseminarea necontiguă poate fi de două ori mai frecventă în subtipul cu *celularitate mixtă* (CM) și cu *depleție limfocitară* (DL).

Microscopic diagnosticul de BH este bazat pe recunoașterea celulelor gigante tip Sternberg-Reed (SR) înconjurate de celulele inflamatorii compuse din: limfocite; histiocite, granulocite, eozinofile, plasmocite și fibroblaste.

Celulele SR, celulele Hodgkin și cele mononucleare exprimă antigenele specifice: CD 15 (Leu M1) și CD 30 Ki-1 sau Ber H2 ce pot fi bine studiate pe secțiuni la parafină.

Clasificare histologică

Clasificarea curentă histologică a BH la copil este aceea a lui Rye modificată de Buttlar și Lukes.

Clasificarea Lukes:

- predominența limfocitară (PL) 5-15 % ca frecvență
- scleroza nodulară (SN) 40-60 %
- celularitate mixtă (CM) 15-30 %
- depleție limfocitară (DL) < 5 %

Pacienții cu PL prezintă în general boala localizată, sunt simptomatici și pot fi curabili cu terapie mai puțin intensivă față de alte subtipuri.

Creșterea riscului celei de-a doua malignități sugerează ca este posibilă și necesară restrângerea duratei chimioterapiei la acest subgrup de copii. SN este cel mai frecvent subtip (40-60%).

În general cu protocoalele actuale de chimioterapie subtipul histologic nu influențează rezultatul.

Diagnostic clinic

Adenopatiile sunt prezente la debutul BH în 90% din toate cazurile.

Se pot prezenta ca:

- adenopatii unice sau multiple de consistență clasică, nedureroase
- adenopatii cervicale în 60-80% cazuri asociate cu prezența adenopatiilor mediastinale în 60% cazuri
- prezența adenopatiilor inghinale, axilare, mediastinale și retroperitoneale adesea prezente
- în prezența adenopatiilor mediastinale manifestările clinice pot fi: tuse iritativă, sindrom de compresiune de cavă superioară (edem facial și toracic, disfonie, dispnee, jugulare turgescențe) sau pot fi asimptomatici.

Pacienții cu adenopatii voluminoase (bulking mediastinal disease) când raportul dintre diametrul mediastinal cel mai mare transversal măsurat la nivelul T5-T6,

raportat la diametrul transversal toracic este mai mare de 0.33, recidivele sunt mult mai frecvente decât cele cu mase mici.

- rareori timusul poate fi singurul sediu al BH la copil și apare în varianta cu SN la tinerii pacienți.

Splenomegalia

- Splina poate fi frecvent mărită de volum la examenul fizic sau la cel scintigrafic cu tehniciu 99. În 13 % cazuri splina este singurul sediu al bolii subdiafragmatică.
- Frecvența invaziei splenice se corelează cu subtipul histologic :
 - a. predominanță limfocitară (PL) 16 %
 - b. scleroză nodulară (SN) 35 %
 - c. celularitate mixtă (CM) 59 %
 - d. depleție limfocitară (DL) 83 %

Afectarea pulmonară este prezentă în 17 % : leziuni de contiguitate, boala peribronho-vasculară, diseminare subpleurală, afectarea intraparenchimatoasă (nodulară, alveolară).

Afectarea osoasă este prezentă în 2 % cazuri.

Invazia medulară poate fi prezentă la 5 % din cazuri. Pacienții simptomatici cu anemie, leucopenie, sau trombocitopenie pot prezenta invazie medulară mai frecventă. Biopsiile medulare multiple sunt recomandate deoarece BH tinde să invadeze focal.

Afectarea hepatică se poate prezenta în 2 %.

Hepatomegalia se însoțește de anomalii la scintigrafia hepatică, perturbarea testelor hepatice și afectarea histologică hepatică. Biopsia hepatică este singura metodă pentru determinarea afectării hepatice.

Simptomele sistemice pot fi prezente la debut în 30 % cazuri, acestea manifestându-se ca :

- prezenta febrei intermitente (Peel Epstein), anorexie, astenie fizică, grețuri, transpirații nocturne, pierdere ponderală și prurit
- durere în ariile ganglionare după ingestiiile de alcool, la copilul mare și adolescent

Manifestările neurologice prezintă o complicație tardivă a bolii ; acestea pot fi datorate pe lângă diseminarea hematogenă a BH și tulburărilor metabolice (hipercalcemie, hipoglicemie, hiponatremie) infecțiilor virale (herpes) și neurotoxicității induse de chimioterapie.

Diagnosticul de laborator

a. modificări hematologice

1. anemia : normocitară și normocromă
2. neutrofilia 50 % cazuri
3. limfocitopenia este un semn de boală avansată

b. modificări biochimice

1. creșterea cupremiei serice e indicator de BH activă
2. creșterea nivelului feritinei și scăderea nivelului transferinei e asociată obișnuit cu BH avansată
3. creșterea VSH semnalează de asemenea de BH activă
4. creșterea nivelului haptoglobinei
5. creșterea nivelului fibrinogen
6. creșterea fosfatazei alcaline serice, aceasta indicând afectarea osului și ficatului
7. creșterea nivelului receptorului IL-2 serice, corelat cu un risc crescut de recidivă
8. creșterea nivelului β 2 microglobulinei (β 2 M) aceasta se corelează cu stadiul tumoral la pacienții cu BH și nivelele crescute de β 2 M sunt un factor de prognostic favorabil

c. imunologice

1. defectul funcționării celulelor T
2. deprimarea citotoxicității celulare mediate de populația NK
3. producția anormală de IL-2
4. descreșterea raportului CD4/CD8
5. funcția limfocitului B este modificată ; este important a se imuniza pacienții cu vaccin pneumococic și *Haemophilus influenzae* (HIB) deoarece după splenectomie răspunsul imun la aceste antigene este diminuat
6. limfocitopenia este observată la pacienții cu BH determinată de deleția a limfocitului B și T

Stadializarea

- Stadializarea BH la copil este a sistemului Ann Arbor
 - Stadiul I - afectarea unei singure grupe ganglionare prin extensie directă
 - Stadiul II - afectarea a două sau mai multe regiuni limfatice de aceeași parte a diafragmului (sau aplicarea localizată a unui organ extralimfatic) IIE
 - Stadiul III - afectarea ganglionilor de ambele părți ale diafragmului asociată sau nu cu invazia unui organ extralimfatic

- Stadiul III1 - ganglioni hilari splenici, celiaci, port
- Stadiul III2 - ganglioni paraaortici, iliaci, inghinali
- Stadiul III3 - afectarea ganglionilor pelvini
- Stadiul IV - afectarea difuză sau diseminată a unora sau mai multor organe extralimfatice sau țesuturi fără asocierea adenopatiilor

- Fiecare pacient este desemnat pentru un stadiu clinic (CS) bazat pe : anamneză, examen fizic, examen radiologic, investigații de laborator și biopsii în sedii afectate. Fiecare stadiu subclinic este divizat în A și B, după prezența sau absența semnelor generale, sistemice. Acestea pot fi : febra de peste 38 °C inexplicabilă, transpirațiile nocturne, pierderea ponderală de peste 10% din greutatea corpului. Realizarea stadializării se face prin următoarele :

1. Anamneza și examen fizic

- biopsii ganglionare
- biopsia măduvei osoase
- laparotomie exploratorie

2. Laborator

- Hemoleucograma
- VSH
- Teste hepatice și renale

3. Imagistică

- Radiografia toracică standard
- Scintigrafia cu galiu
- Ecografia abdominală
- CT toracico-abdominală și IRM
- Limfografia bilaterală

Tratamentul bolii Hodgkin la copil

Principii generale

- Tratamentul BH la copil a cunoscut în ultimii ani o tendință de a utiliza tratamente multimodale cu scăderea numărului de curelor de chimioterapie și reducerea dozelor de iradiere numai la ariile afectate de boală pentru reducerea efectelor secundare tardive, mult mai severe la copil și adolescent. Pacienții adolescenți, ce au atins creșterea maximă și prezintă BH localizată (stadiile I și II) pot fi tratați ca adulții, cu doze standard de radioterapie singură cu 35-45Gy doze totale (administrare pe câmpuri „în manta” și ganglionii lomboaortici).
- La pacienții mai tineri ce nu au completat creșterea se completează chimioterapia cu radioterapie (RT) cu doze mai reduse pe câmpuri limitate

- *Efectele secundare* pe termen lung după chimioterapie sunt importante. Acestea includ și riscul de apariție al unui alt cancer metacron (leucemia acută mieloidă - LAM, boală Hodgkin și cancer mamar), pierderea fertilității și disfuncții de organe pe termen lung
- Chimioterapia este reprezentată de protocoalele MOPP, ABVD, MOPP/ABV, OPPA/COPP sau COPP/ABV.
- RT, doze totale de 2000-2500Gy, pe mediastin sau în marfa, laterocervical, în Y răsturnat, depinzând de localizare.
- Exemplu de protocol utilizat:

Cura ABVD:

- Adriamicina: 25mg/m²/zi intravenos perfuzie zilele 1, 8
- Bleomicina: 10mg/m²/zi intravenos perfuzie zilele 1, 8
- Vinblastina: 6mg/m²/zi intravenos zilele 1, 8
- Dacarbazina: 375mg/m²/zi intravenos perfuzie zilele 1, 8

Aceste cure se efectuează în număr de 12, cuplate doua câte doua la interval de 7 zile, iar între cele 2 secvențe există intervale de 28 de zile.

Toxicitatea antraciclinelor (adriamicinei) este cardiacă, prin cumulara dozelor, a bleomicinei de tip pulmonar

Factorii prognostici

- Stadiile avansate de BH și prezența simptomelor B prezintă un prognostic nefavorabil.
- *Forma nodulară* de PL este lent progresivă și evoluează spre o formă avansată de boală mai ales dacă nu este tratată.
- Limfopenia este semnul unei boli avansate și este un element prognostic nefavorabil. Neutrofilia și eozinofilia nu prezintă o semnificație prognostică.
- Valorile crescute ale vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) sunt un semn biologic de boală avansată iar asocierea la stadiul I este un indiciu că boala ocultă este mai extinsă decât a fost evaluată anterior, dacă nu este prezentă infecția.

3.3. Limfoamele nonhodgkiniene la copil

Limfoamele maligne nonhodgkiniene (LMNH) la copil reprezintă 6% din cancerul pacienților cu vârste < 20 de ani. Incidența este de 1-1,5% la 100.000 locuitori, survin preponderent în prima sau decada a doua de viață și sunt neobișnuite la copii de vârste sub 3 ani; este cea mai frecventă malignitate la copiii cu SIDA.

Epidemiologie

- LMNH reprezintă 5-7% din bolile maligne la copii din Europa și USA.
- Incidența LMNH este mai crescută în Orientul Mijlociu, Nigeria, Uganda (15 la 100.000 copii cu vârste < 5-10 ani).
- LMNH reprezintă 60 % din toate limfoamele.
- LMNH de înaltă malignitate sunt preponderente la copil.
- Sunt semnalate unele cazuri izolate de LMNH familiale.
- Sexul predominant este cel masculin (M/F = 2.5/1).
- Vârful de incidență a LMNH se situează între 5-15 ani.

Factorii de risc discutați actual sunt :

- a. genetici - defecte imunologice (agammaglobulinemia tip Bruton, sindromul de ataxie - teleangiectazie, imunodeficiențele severe mixte)
- b. imunosupresia posttransplant de măduvă osoasă hematopoietică, posthepatică sau postcardiacă
- c. medicamente : Difenilhidantoina
- d. copii tratați cu chimioradioterapie pentru boala Hodgkin
- e. virusurile : Epstein Barr (EBV), HIV

Histopatologie

Clasificarea Revised European American Lymphoma (REAL), elaborată de Lymphoma Study Group reprezintă sistemul actual de clasificare a LMNH la copil. Se mai utilizează totuși o serie de clasificări mai vechi, cu utilitate practică :

1. limfoamele limfoblastice (30%)
2. limfoamele cu celule mici neclivate (de tip Burkitt și non-Burkitt) 50%
3. limfoamele cu celule mari 20%

Limfoamele limfoblastice

- Reprezintă aproximativ 30%. Aproximativ 75% din copii cu acest tip de limfom se prezintă cu mase tumorale mediastinale anterioare și cu simptome de : dispnee, wheezing, stridor, disfagie, sau dificultate la înghițire și cu adenopatii latero-cervicale cu debutul prin stadiile I și II de boală. Atunci când este diagnosticată invazia medulară, confuzia între limfom și leucemie este inerentă. Clasic pacienții cu o invazia medulară > 25% cu blaști în măduvă sunt considerați a avea leucemie

- Limfoamele limfoblastice sunt formate din limfoblaști care sunt morfologic identici cu limfoblaștii din leucemie, îndeosebi cu celule T limfoblastice. Aceste limfoblaști sunt obișnuit pozitivi pentru enzima „terminal deoxi-nucleotidil transferaza” (TdT) și prezintă un fenotip de tip T foarte rar, limfoamele limfoblastice apar cu alte trăsături imunologice caracteristice (de exemplu LLA cu antigen CALLA antigen comun al leucemiilor acute) pozitiv, ca precursor al limfocitelor cu fenotip B. anomalii cromozomale sunt identificate la un număr redus de pacienți.

Limfoame cu celule mici neclivate (tip Burkitt și non Burkitt)

- Această categorie reprezintă 40-50% din LMNH al copilului iar peste 90% din aceste tumori sunt localizate intraabdominal mai rar testicul, țesutul limfoid Waldayer, sinusurile nazale, oase, ganglionii periferici, pielea, osul, măduva, și SNC.
- Sunt de origine B și exprimă obișnuit imunoglobuline, cele mai multe Ig M sau lanțurile ușoare (kappa) sau lambda. Enzima TdT este negativă dar o largă varietate de alți markeri sunt prezenți. Majoritatea sunt limfoame de tip B ce exprima CALLA (CD-10), unele conțin genom de virus EBV, exprimă translocția cromozomală cel mai frecvent (8,14) și mai rar 8 : 14 sau t (2 : 8).

Limfoame cu celule mari

- Acesta este un grup heterogen de tumori ce reprezintă 20-25% din LMNH ale copilului, numit limfoame histocitare în clasificarea Rappaport. Sunt două tipuri majore : LMNH cu celule mari de linia B și LMNH cu celule mari de linia T sau de origine periferică
- Al treilea tip de LMNH reacționează negativ sau ambiguu cu anticorpii T sau B (linia intermediară). Biologic, LMNH de tip B cu celule mari sunt similare cu limfoamele neclivate sub aspectul imunofenotipării și anomaliilor cromozomale (prezența translocției 8 : 14). Clinic, se manifestă LMNH cu celule mari de linie T poate fi împărțite în :
 - limfoame Ki-1 (CD 30) pozitive, anaplazice, CD 30 pozitive.
 - alte limfoame de tip T periferice .
- Clinic, LMNH *anaplazice* pot prezenta un spectru larg de manifestări clinice, inclusiv afectarea ganglionară și un larg spectru de localizări extraganglionare precum : piele, os, și mai puțin frecvent tractusul gastro intestinal, plămân, pleură și mușchi.

Afectarea SNC și a măduvei osoase este puțin frecventă. Aceste limfoame sunt caracterizate prin prezența simptomelor sistemice (febra, pierderea ponderală) și o evoluție lungă.

Diagnosticul clinic

- Prezentarea clinică a LMNH la copil depinde de localizarea tumorală în principal.
- *Abdomenul* reprezintă sediul de elecție al debutului în 35 % cazuri (apendice, ileo cecal, colon, alte localizări) al LMNH la copil. Simptomele mai frecvent prezente sunt :
 - durerea abdominală
 - vărsături, diaree, distensie abdominală
 - tumora abdominală palpabilă
 - peritonită
 - ascita
 - hematemeză, melenă (hemoragia digestivă superioară sau inferioară)
 - icter obstructiv
 - hepatosplenomegalia

Capul și gâtul : 13 %

Adenopatii cervicale, hipertrofia glandelor paratiroide, submaxilare, hipertrofie amigdaliană.

Simptomele clinice sunt : obstrucție nazală, rinoree, hipoacuzie, pareză de nervi cranieni.

Mediastin : 26 %.

Tumora, atunci când este localizată în mediastinul anterior, poate determina sindrom de compresiune de cavă superioară (turgescența jugularelor, edem al gâtului și feței, dispnee, ortopnee, cefalee, disfagie, epistaxis, alterarea statusului mental, sincope, convulsii Tumora mediastinului prezintă o tendință crescută de afectare a măduvei osoase, de a se transforma în leucemie acută limfoblastică (LAL) și de a determina afectare gonadică și meningeana. Prezența pericarditei lichidiene poate determina tamponada cardiacă.

Alte sedii primare sunt : (11 %) : pielea, țesutul subcutanat, orbita, tiroida, oase (cu sau fără hipercalcemie), rinichi, spațiul epidural, sân, gonade. Ganglionii periferici sunt afectați în 14 % din cazuri.

Diagnostic pozitiv

Confirmarea diagnostică este histologică, completată de tipări histoenzimologice și imunochimice :

- biopsia ganglionară, alte biopsii de țesuturi,

- aspirația de maduva osoasă și biopsia osoasă
- studiul LCR, a lichidului de pleurezie și pericardită

Pentru stadializarea corectă sunt necesare :

- anamneza și examenul clinic complet
- număratoarea (formula leucocitară)
- electrolitii serici ; ureea, creatinina, bichimia hepatică (TGO, TGP, LDH), renală (uree, creatinină), calciu, fosfor, magneziu
- studii virale : anticorpii HIV
- hepatita A, B, C
- citomegalovirus (CMV)
- herpes simplex
- LDH și $\beta 2$ microglobulina
- Radiografia toracică
- CT toracica și abdomenului
- Ecografia abdominală
- Șcintigrafie cu galiu
- RMN în special pentru afectarea osoasă, exemplu corpii vertebrali
- Evaluarea dentară la pacienții cu limfoame Burkitt

Stadializare

Sistemul de stadializare a LMNH la copil, clasificarea Murphy, este același ca la boala Hodgkin

- **Stadiul I** - o singură tumoră sau o arie extraganglionară este prezentă fără atingerea mediastinului și abdomenului (în afara mediastinului și abdomenului)
- **Stadiul II** - o singură tumoră este prezentă cu afectare ganglionară regională
 - două sau mai multe arii ganglionare afectate, dar ambele sunt situate de aceeași parte a diafragmului
 - o tumoră gastrointestinală rezecabilă este prezentă, frecvent în regiunea ileo-cecala cu sau fără afectarea adenopatiilor mezenterice singure
- **Stadiul III**
 - două tumori unice (extraganglionare) situate deasupra diafragmului
 - două sau mai multe tumori localizate deasupra și dedesubtul diafragmului
 - toate tumorile primare intratoracice (mediastinale, pleurale, timice)
 - toate tumorile abdominale extinse
 - toate tumorile paraspinale sau epidurale indiferent de dimensiune
- **Stadiul IV**
 - oricare din situațiile descrise la stadiile anterioare, dar la care se adaugă fie afectarea SNC, a măduvei osoase sau a ambelor. Afectarea măduvei osoase

este definită ca prezintă în procent de 5% a celulelor maligne într-o măduvă normală cu aspect de periferie sangvină normală. Pacienții cu limfoame limfoblastice cu > 25% celule maligne în măduva osoasă sunt considerați ca având leucemie și vor fi tratați ca atare.

Prognostic

Prognosticul LMNH pediatrice depinde de: stadiul bolii, forma histologică, protocolul terapeutic aplicat, modalitatea de răspuns.

Ratele de supraviețuire fără boală vor fi menționate la fiecare categorie terapeutică discutată ulterior.

Factorii prognostici în LMNH ai copilului

A. Factori favorabili (80% supraviețuire la doi ani)

- *afectarea primară*:
 - stadiul I și II
 - ganglionii periferici
 - localizarea abdominală

B. Factorii nefavorabili

- *stadiul bolii*:
 - stadiul III și IV
 - stadiul IV cu afectare SNC
- *localizare*:
 - stadiul II, parameningian, toate stadiile extraganglionare, LMNH extralimfatic ale capului și gâtului (sinusuri, maxilare, orbită, scalp)
 - prezența revărsatului pleural în stadiul III cu celule mici neclivate
 - remisiune incompletă inițială în interval de până la 2 ani
- *Parametri biologici*
 - LDH seric > 1000U/l
 - Nivelul receptorului IL-2 > 1000U/L
 - Nivelul acidului uric > 7.5 μg/dl

Tratament

Copiii cu LMNH trebuie tratați de o echipă pluridisciplinară în instituții cu experiență.

Chimioterapie

LMNH la copil sunt limfoame de agresivitate crescută și vor fi tratate prin asociații de chimioterapie la toți pacienții.

Există două situații potențiale de urgență în cazul evoluției LMNH la copil ce pot fi adesea întâlnite și care trebuie cunoscute :

- sindromul de cavă superioară
- sindromul de liza tumorală (adesea în limfoamele cu celule mici subclivate)
- urgențele abdominale chirurgicale (hemoragie digestivă, ocluzie prin volvulus, perforație intestinală)

Aceste situații de urgență trebuie anticipate și tratate imediat, înaintea terapiei cu citostatice.

Protocoale de chimioterapie cu asociații de Vincristină (VCR), Doxorubicină (ADB), Ciclofosfamidă (CTX), Prednison (PDN), Mercaptopurina (6-MP) și Metotrexat (MTX).

- COMP - CTX, VCR, MTX, PDN.
- LSA2-L2
- LMB 91 pentru limfoamele de grup B
- Pacienții cu stadiul IV (cu invazia măduvei osoase sau SNC) prezintă o supraviețuire pe termen lung cu rate de răspuns 45-75%.

Opțiunile terapeutice sunt: protocolul BFM: PDN, VCR, Daunorubicina, Asparaginoza, CTX, Citarabina, MTX, Mercaptopurina, protocolul LSA 2 - L2 cu 10 citostatice: VCR, PDN, CTX, Daunorubicina, Citarabina, MTX intratecal, Thioguanina, Asparagina, carmustina, hidroxi-uree, MTX., protocolul LSA 2 - L2 suplimentat de 10 cure cu *high dose* MTX

LMB 89

Protocol LMB-89

• Faza de reducere

CXT 300mg/m² i.v. ziua 1

VCR 1mg/m² (max. 2 mg) i.v. ziua 1

PDN 60 mg/m² /zi po/iv, ziua 1-7

MTX sau HC 15 mg i.r. ziua 1,3,5 (doze ajustate la cei < 3 ani)

Ara-C 30mg i.r. ziua 1,3,5 (doze ajustate la cei < 3 ani)

Acid folinic 15 mg/m² la 6 ore, ziua 2,4

• Inducție : două cure de COPAMD începând cu ziua 8 după prima zi de reducere (COP)

COPAMD1

VCR 2mg/m² (max. 2 mg) i.v. ziua 1

MTX „high dose” 8g/m² (peste 4 ore) i.v. ziua 1

Acid folinic 15 mg/m² po la 6 ore, 12 doze, ziua 2,4

nivelul de MTX la 72 de ore < 0.1 μmol/l

MTX și HC15 mg i.r.

Ara-C 30mg i.r. ziua 2,4,6 (doze ajustate la cei < 3 ani)

CTX 500mg/m²/zi, ziua 2-4 (în 2 injecții la 12 ore /zi și MESNA + hidratare)

ADB 60mg/m² iv, ziua 2

PDN 60 mg/m² /zi po/iv, ziua 1-5

COPAMD 2

La fel ca și COPAMD1 exceptând

CTX doză dublă 1g/m²/zi în 2 injecții /zi la 12 ore

VCR ziua 5

- *Consolidare* – 2 cure de CYVE

CYVE

Cytarabina 50mg/m².12 ore continuu (ora 1-12), ziua 1-5

Citarabina HD 3g/m²/zi (în 3 ore) iv (ora 12-15), ziua 1-4

VP-16 200mg/m²/zi (în două ore) iv (ora 15-17), ziua 1-4

- *Menținere* – 4 cure lunar în succesiune

– Cura 1

PDN PDN 60 mg/m² /zi po/iv, ziua 1-5

MTX high dose 8g/m² (peste 4 ore) i.v ziua 1

MTX i.r. și HC 15 mg i.r. ziua 1,3,5 (doze ajustate la cei < 3 ani)

Ara-C 30mg i.r. ziua 2 (doze ajustate la cei < 3 ani)

CTX 500mg/m²/zi, ziua 2-3 (în 2 injecții la 12 ore /zi)

VCR 60mg/m² iv, ziua 3

- *Iradieră cranio-spinală* 24 Gy începând cu ziua 8 în caz de prinderea meningelui (excepție compresia izolată a măduvei)

– Cura 2

Cytarabina 100mg/m²/zi sc, ziua 1-5 (2 injecții la 12 ore)

VP-16 150mg/m²/zi (după două ore) iv, ziua 1-3

– Cura 3

la fel ca și cura 1 cu excepția MTX HD și fără IT

– Cura 4

la fel ca și cura 3

Radioterapia

În general, radioterapia (RT) nu este indicată în LMNH la copil decât în cazul unor situații excepționale. RT este indicată în tratamentul complicațiilor vitale precum: sindromul de VCS (venă cavă superioară), obstrucția uretrală tumorală, icter prin compresie hilară hepatică. RT pe SNC cu scop profilactic este controversată. Ea se utilizează totuși terapeutic în stadiile avansate cu invazie SNC.

Chirurgia

Rolul chirurgiei în LMNH este limitat la biopsii sau la rezolvarea urgențelor chirurgicale. La pacienții cu limfoame diseminate nu sunt recomandate rezecțiile chirurgicale largi înafara scopului bioptic.

Tratamentul urgențelor oncologice la copii cu LMNH

Sunt posibile două tipuri de complicații ce pot amenința viața la cei cu LMNH :

- sindrom de compresiune de cava superioară
- sindrom de liza tumorală (mai frecvent în LMNH cu celule mici)

Tratamentul complicațiilor obstructive inclusiv sindromul de cava superioară (SCCS)

În fața unei astfel de complicații procedurile diagnostice vor include :

- radiografia toracică
- ecocardiografia pentru evaluarea revărsatului pericardic și a funcției cardiace
- biopsia adenopatiilor periferice sau puncția citologică

Dacă starea generală este alterată se va institui tratamentul cu corticosteroizi (Dexametazonă 1 mg/kg) cu sau fără RT efectuată numai pe câmp mediastinal până ce tumora este suficient de redusă pentru a permite biopsia în condiții de siguranță sub anestezie generală. Corticosteroizii și /sau RT locală conduc la o rapidă remisiune a sindromului de cava superioară.

Pericardita

Poate fi evidențiată prin fenomenele clinice de tamponadă aspect EKG (supradenivelarea segmentului S-T), aspectul de cord globulos la radiografia toracică. Citologia lichidului trebuie examinată. Când semnele de tamponadă cardiacă sunt prezente (puls paradoxal, creșterea presiunii venoase, hipotensiune), *pericardocenteza* trebuie practică cu examenul citologic al lichidului trebuie practică. Tratamentul imediat constă din chimioterapie pentru prevenirea refacerii lichidului.

Obstrucțiile gastro-intestinale (sindroame ocluzive)

Prezența maselor tumorale abdominale la cei cu LMNH este frecventă.

Următoarele complicații pot prezenta semnificații : obstrucția de intestin subțire prin ocluzia determinată la nivelul ileonului terminal sau cecului. În circa 25 % din pacienți tumora poate fi complet rezecată. Tratamentul chimioterapic va trebui inițiat în decurs de câteva zile după chirurgie.

Hemoragia digestivă

În prezența hemoragiei digestive este necesară practicarea examinării endoscopice pentru identificarea celor cu risc crescut de sângerare, masivă și /sau perforație

precum și afectarea gastrică, necroză sau ulceratie. Pacienții cu risc crescut trebuie tratați prin rezecție totală sau parțială înainte de începerea chimioterapiei.

Tratamentul sindromului de liza tumorală

Sindromul de liză tumorală survine mai frecvent la copiii cu LMNH în stadiul III și IV cu limfoame cu celule mici, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) și limfoame T.

Următoarele complicații pot surveni înaintea începerii chimioterapiei :

- insuficiență renală
- hiperuricemia
- hiperfosfatemia
- hipocalcemia
- hiperkaliemia

Insuficiența renală

Se datorează precipitării uraților în mediul acid urinar când pH-ul urinar scade, sau datorită creșterii nivelului de hipoxantine după începerea tratamentului cu alopurinol. Tratamentul constă în hemodializă sau hemofiltrare arterio-venoasă. Nu se recomandă dializa peritoneală. Chimioterapia cu CTX nu se administrează înainte de dializă ci după aceasta. Dializa renală necesită repetare la fiecare 12 ore datorită caracterului continuu al sindromului de liză tumorală.

Indicațiile pentru dializă se impun în prezența :

- unei rate de filtrare glomerulară (RFG) mai redusă de 50
- insuficiență cardiacă
- anurie
- hipocalcemie simptomatică
- hiperfosforemie
- hiperkaliemia ($K > 6.0 \text{ mEq/l}$) cu expresia EKG (alungirea complexului QRS)
- creșterea nivelului creatininei serice
- creșterea TA $> 150/90 \text{ mmHg}$ și o excreție urinară inadecvată după 10 ore de la debutul tratamentului.

Hiperuricemia

Tratamentul hiperuricemiei (*acid uric* $> 8 \text{ mg/dl}$) presupune :

1. hidratare – se începe cu 3000 ml/m^2 pe 24 de ore și se crește aportul hidric până la menținerea diurezei la 5 ml/kg/l
2. măsurarea strictă a lichidelor și verificarea la 2-4 ore
3. se inseră o sondă urinară de monitorizare a diurezei ; dacă diureza este mai mică de 75 % din consumul de lichid se administrează Furosemid $0,5-1 \text{ mg/kg}$ și Manitol $5-15 \text{ g/m}^2$ în 25 % soluție, 5-10 minute, se repetă la 6 ore dacă este necesar
4. alcalinizarea urinelor cu sodiu bicarbonat (NaHCO_3) pentru a menține un pH urinar la 6,5 până la 7,5 (nu se va depăși pH de 7,5 deoarece favorizează precipitarea hipoxantinei și a calciului fosfat în tubii renali).

Dacă pH -ul urinar este mai mic de 6,5 se va crește cantitatea de bicarbonat de sodiu și se va administra Alopurinol, 100mg/m² doze egale de 3 ori pe zi.

Hiperfosfatemia

În prezența hiperfosfatemiei ($> 6,5$ mg/dl) se procedează :

1. se prescrie o dietă săracă în fosfați
2. se administrează Aluminiu hidroxid 150mg/kgc /zi p.o. la 4-6 ore
3. se menține diureza la 3 ml /kg corp/oră sau mai mult

Hipocalcemia

În condițiile hipocalcemiei (calciu ionic sub 1,5 mEq/l) simptomatice (tetanie) se administrează 10 mg/kgc calciu (0,5-1,0 ml /kg calciu gluconic 10%). Când simptomele se ameliorează administrarea va fi intermitentă. Dacă hiperfosfatemia este prezentă se va discuta oportunitatea dializei.

Hiperkaliemia

Nivelul crescut de potasiu ($> 6,0$ mEq/l) poate fi obținut în urma sindromului de liză tumorală și/sau insuficiența renală. Nu se va administra kaliu până ce liza tumorală nu este controlată.

Se pot utiliza următoarele măsuri pentru a asigura pătrunderea kaliului în celulă :

- a. administrarea de $NaHCO_3$ 1-3 mEq/kg i.v.
- b. Insulina și glucoza (dextroza) 0,5g/kgc dextroza cu insulină 0,1 unitati /kgc/h ; se monitorizează riguros glicemia. Debutul tratamentului la 20-30 minute iar durata este de câteva ore.

Pentru combaterea aritmiilor datorate hiperkaliemiei se administrează : calciu gluconic 10mg/kgc i.v. Se vor ajusta tratamentele cu antiemetice în funcție de nivelul insuficienței renale, apreciată prin măsurarea ureei sanguine, creatininei serice și clearanceului de creatinină.

3.4. Leucemiile acute ale copilului

Epidemiologie

Leucemiile acute (LA) la copil sunt boli rare care împreună reprezintă circa 35 % din toate neoplaziile pediatrice având o incidență de 3-5 la 100 000 de copii.

În USA sunt diagnosticate anual 2500 - 3000 cazuri noi. Dintre acestea, 80 % sunt leucemii acute limfoblastice (LAL), vârful de incidență fiind între 2 și 5 ani de vârstă.

Începând din 1960, prognosticul copiilor cu LA a început să se amelioreze spectaculos. Etichetate în trecut ca boli inevitabil fatale, astăzi la copii au devenit

boli curabile și majoritatea pacienților prezintă supraviețuiri fără semne de boală prelungite.

Clasificare

Leucemiile copilului pot fi împărțite în *leucemii acute* (LA) și *cronice* (LC).

LA se refera la boli caracterizate prin predominanța elementelor sistemului hematopoietic imatur, de obicei a precursorilor limfoizi, în timp ce leucemiile cronice privesc condiții patologice caracterizate prin expansiunea elementelor mature ale măduvei hematopoietice.

LA sunt clasificate morfologic în funcție de linia predominant afectată. Această clasificare divide LA în două mari forme :

- limfoblastică (LAL)
- mieloblastică (LAM)

La copii, aproximativ 80% din LA sunt LAL și 15% sunt nonlimfoblastice. Ceea ce rămâne sunt dificil de caracterizat ca fiind LAL sau LAM și unele pot fi clasificate ca nediferențiate (LAN).

Progresele în tehnicile genetice și imune de identificare cu unor markeri antigenici de suprafață ca și aplicarea unor markeri moleculari genetici au contribuit la diminuarea treptată a numărului de leucemii ce sunt în prezent caracterizate ca LAN.

Markerul diagnostic morfologic al LA este prezența formei blastice : o celulă relativ nediferențiată cu cromatina nucleară distribuită difuz cu unul sau mai mulți nucleoli și citoplasmă bazofilă. Mai multe metode au fost elaborate pentru a caracteriza celulele blastice, inclusiv studiile morfologice, citochimice, markeri imuni de suprafață, markeri biochimici citoplasmatici, cromosomi, rearanjări de gene ale receptorilor celulei T și rearanjări ale genelor implicate în creșterea celulară și diferențiere.

3.4.1. Leucemia acută limfoblastică

Leucemia acută limfoblastică (LAL) este cea mai frecventă neoplazie diagnosticată la copil. LAL este mai frecventă la băieți decât la fete și această diferență crește cu vârsta.

În întreaga lume au fost comunicate variații ale incidenței, ratele și subtipurile de leucemie. De exemplu, în Turcia, LAM reprezintă 35% din cazuri, în timp ce în Shanghai și China, circa 50% din copiii cu leucemii acute sunt LAL.

Etiopatogenie

O varietate de factori: de mediu, genetici, virali și imunologici ar contribui la dezvoltarea bolii.

- Dintre factorii de mediu radiațiile ionizante au fost cel mai intens studiate. Creșterea incidenței la supraviețuitorii dintr-un perimetru de sub 1000 m de bomba atomică în timpul celui de-al doilea război mondial a fost documentată.
- Mai mulți agenți chimici sunt cunoscuți a induce sau a promova leucemia la animale: benzen. Cu excepția celei de a doua malignități tratați în prealabil cu chimioterapie cu agenți alkilanți, cu sau fără radioterapie, nu a fost stabilită o asociație clară pentru carcinogeneza chimică la copil.
- Cauza virală a leucemiilor a fost intuită de mai mulți ani. Un număr mic de virusuri clasificate ca retrovirusuri prezintă o acțiune directă oncogenă la animale. La om, virusul leucemiei acute cu celule T (HTLV-1) este un retrovirus izolat de la subgrupele de pacienți cu leucemii T. Totuși, dacă HTLV1 este cauza directă a leucemiei rămâne de stabilit.
- Susceptibilitatea crescută la leucemii a fost asociată cu anumite boli ereditare, anomalii cromosomiale și sindroame constituționale precum: trisomia 21 (un risc de 10-15 ori de a crește riscul de a dezvolta comparativ cu copii normali), sindromul Klinefelter, sindromul Rubinstein-Taybi și sindromul Schwachmann-Diamond.
- Anumite sindroame de imunodeficiență prezintă un risc crescut de leucemii și limfoame. Aceste condiții includ sindroamele Wiscott -Aldrich, agammaglobulinemia X legată, sindromul de ataxie teleangiectazie.
- Când un copil cu un frate geamăn dezvoltă leucemie, celălalt frate prezintă un risc de 20% de a dezvolta leucemia dar aceasta diminuează cu vârsta. Gemenii și frații copiilor cu leucemie prezintă un risc de 4 ori mai crescut de a dezvolta leucemia față de copiii din populația generală.

Clasificarea și aspecte imunocitogenetice

LAL a copiilor este o boală heterogenă. Trăsăturile imunologice, biochimice și citologice sunt utilizate pentru a caracteriza boala, a estima prognosticul, și a dezvolta strategii de succes.

În condiții normale, mai puțin de 5% din celulele nucleate din măduvă sunt compuse din *blaști*. Limfoblastul leucemic reacționează frecvent cu colorantul acid periodic Schiff și cu enzima deoxinucleotidil transferaza terminală (tdt).

Colorația pentru fosfataza acidă este de asemenea puternic pozitivă în limfoblaștii cu fenotip celular T.

Limfoblastul este de asemenea caracterizat de absența reacției cu mieloperoxidaza, cu negru Sudan și colorațiile cu esteraze.

În 1976 grupul colaborativ de lucru Franco-American-Englez (FAB) a dezvoltat un sistem de clasificare bazat pe trăsăturile morfologice a leucemiilor acute.

LAL au fost împărțite în 3 clase :

1. L1(80-89%) cu limfoblaști de mici dimensiuni cu citoplasma translucidă și fără nucleoli
2. L2 (15%) cu limfoblaști de talie mare cu dimensiuni heterogene cu citoplasmă abundentă, cu nucleoli proeminenți și membrane nucleare reniforme
3. L3 (3%) cu limfoblaști de talie mare cu citoplasma intens bazofilă cu vacuolizare citoplasmatică accentuată și unul sau mai mulți nucleoli

Un număr de trăsături prezintă un potențial impact prognostic și asupra terapiei. Acestea sunt trăsături :

- morfologice
- imunologice
- citogenetice.

Aspecte imunologice

Diferențierea moleculară și imunologică în limfoblaștii precursori T sau T, reflectă faptul că transformarea malignă și expansiunea clonală poate apare în stadii diferite ale diferențierii limfoide.

Utilizând anticorpii monoclonali direcționați spre situsurile de legare ale antigenelor definiți ca clase (cluster) de diferențiere (CD) aceste limfoblaste au fost identificate ca exprimă CD-10 și CD-19 și antigene HLA.

Precursorii celulelor B sau linia B este definită de expresia antigenelor CD 19, DR, CD-10 (cALLa) și a altor antigene asociate reprezentând 80-85% din LAL la copii.

Exista 3 subtipuri majore de linii B în LAL la copii :

- linia tip B precoce (early pre B) fără expresie pe suprafață a Ig
- pre B cu prezența imunoglobulinelor citoplasmatic
- celulele B cu prezența imunoglobulinelor de suprafață

Aproximativ 2 /3 din pacienți vor prezenta fenotip de tip „early pre B” și prezintă un prognostic mai bun. Numai 1% din copiii cu LAL prezintă fenomen tip B matur (cu expresia Ig) și morfologie de tip L 3 (FAB). Sugarii și copii cu vârste, 1 an prezintă celule leucemice cu imunofenotip și genotip molecular cu precădere de tip „early B differentiation”. Fenotipul T reprezintă 13-15% din totalul pacienților cu LAL. LAL cu fenotip T este definită prin expresia antigenelor asociate de tip T: CD2, CD7, CD5, CD3 și este frecvent asociată cu o constelație de trăsături clinice incluzând sexul masculin, vârsta avansată, leucocitoza, și prezența adenopatiilor mediastinale. Circa 15% din pacienții cu LAL nou diagnosticate prezintă un fenotip de tip T.

Citogenetica

Progresele citologiei genetice nu au făcut încă posibilă a se demonstra anomalii specifice numerice și /sau structura a cromosomilor în majoritatea cazurilor de LAL. Prezența hiperdiploidiei (numărul modal cromozomal > 50) sau indexul ADN $> 1,16$ determinat prin fluorocitometrie este asociată cu un prognostic favorabil.

Hipodiploidia (< 45 cromozomi) este asociată cu un prognostic nefavorabil. Copiii cu translocția $t(12;21)$ prezintă un prognostic mai bun. Alte translocții constante precum $t(4;11)$ și $t(9;22)$ sunt asociate cu un prognostic nefavorabil. Translocția $t(4;11)(q21;q23)$ este cea mai frecventă la copii tineri de 12 luni și totdeauna implică gena *MLL*. Copii cu mutații ale genei *MLL* prezintă un prognostic nefavorabil.

Semne clinice

În LAL se produce o proliferare necontrolată de celule limfoide, imature ceea ce determină insuficiența medulară și poate fi asociată cu infiltrația extramedulară

Cele mai frecvente simptome de debut sunt: febra (41-61%), paloarea (39-55%), sângerările (24-55%), dureri osoase (31-38%), durerile abdominale (9-19%), anorexie (17-33%), oboseala (30%).

Debutul poate fi brusc sau insidios. Primele simptome pot preceda cu zile, săptămâni sau luni tabloul bolii. Diagnosticul se stabilește prin examenul măduvei. Datorită faptului că numeroși copii prezintă neutropenie absolută ($GA < 500/mm^3$) datorită infiltrației medulare aceasta prezintă un risc crescut de sepsis. *Sindromul anemic* poate apare la peste 75% din pacienți; este gradual la debut, normocitar și asociat cu simptome de *tahicardie*, *dispnee*, *astenie*.

Trombocitopenia (70%) determină prezența *sângerărilor gingivale și peteșilor*. *Epistaxisul* nu este frecvent mai ales când trombocitopenia nu este severă ($< 20.000/mm^3$).

Durerile abdominale sunt frecvente. Durerile articulare și osoase sunt prezente. Adenopatia este frecventă și uneori hepatosplenomegalia poate surveni la peste 50% pacienți. Infiltrația masivă a măduvei poate surveni dar nu este frecventă. În infiltrațiile SNC se remarcă *semne meningeene*, *semne de HIC*, *comă*, *convulsii*, *pareze de nervi cranieni*. În infiltrațiile testiculare scrotul este dur, dureros.

Laborator

Datele de laborator relevă un larg spectru de anomalii. Deși leucopenia, trombocitopenia sunt frecvente, valorile leucocitelor pot fi și normale.

Aproximativ 20% din copii se prezintă cu valori ale leucocitelor peste 50.000/mm³ (variază de la 100.000 la 1 milion /mm³). Circa 44% din copii prezintă valori ale leucocitelor mai mici de 10.000/mm³.

Ocazional hipereozinofilia poate fi observată și este interpretată ca un fenomen reactiv. Prezența blastilor leucemici poate să fie sau nu prezentă în mostrele periferice.

Diagnosticul pozitiv de certitudine de LAL este stabilit prin examinarea măduvei osoase obținute la copil din creasta iliacă. Măduva normală conține mai puțin de 5 blasti. Pentru diagnosticul de LA sunt necesari 25% blasti în măduvă la examinări repetate. Caracteristicile morfologice FAB, histochimice, imunologice, genetice și de biologie moleculară expuse mai sus vor fi cercetate la nivelul blastilor. De asemenea analiza citochimică a LCR ne poate arăta infiltrarea medulară a SNC. Investigațiile biochimice hepato-renale arată suferința de organ și/sau consecințele dezechilibrelor metabolice.

Investigațiile imagistice: radiografii, ecografii, CT, scintigrafii pot fi utilizate în diagnosticul bolii sau complicații. Examenul fundului de ochi, examenul neurologic, ECG sunt mijloace prin care cercetăm infiltrațiile leucemice SNC și apreciem toxicitatea unor chimioterapice.

Neutropenia severă, secundară infiltrației leucemice medulare și post chimioterapie duce la frecvente infecții, majoritatea de aspect sistemic, grav, care necesită examene bacteriologice de tipul culturilor din toate fluidele și cavitățile organismului.

Diagnosticul diferențial

- Deoarece copiii cu LAL se prezintă cu o varietate de simptome nespecifice, numeroase afecțiuni pediatrice pot fi confundate cu LAL. Purpura trombocitopenică este cauza frecventă a echimozelor și peteșilor.
- Anemia este frecventă la copii, dar asociația cu hepatosplenomegalia este suficient de sugestivă pentru a propune diagnosticul de leucemie.
- Copii cu mononucleoză infecțioasă cu virus Epstein Barr (EBV) sau alte boli virale acute se pot prezenta cu febră, astenie, adenopatie, splenomegalie, erupții cutanate, limfocitoză.
- Reacțiile leucemoide pot fi observate în septicemiile bacteriene, hemoliză acută, bolile granulomatoase, vasculite, tumorile metastatice.
- Copii cu LAL se pot prezenta cu: febră, artralgii, artrite, ce pot fi confundate cu reumatismul acut, sau cu forma de boală Still din artrita cronică juvenilă, mai ales când sunt asociate cu anemie, splenomegalie, leucocitoză. 4,5% se pot prezenta cu diagnosticul de osteomielită acută, sau reumatism articular acut.
- *Pancitopenia* și febra sunt semnele frecvente ale anemiei aplastice și ale LAL la copii, dar adenopatiile și hepatosplenomegalia sunt practic inexistente în anemia aplastică. Aspiratul medular și biopsia clarifică de obicei diagnosticul.

- Sindroamele mielodisplazice alte condiții preleucemice sunt rare la copii, dar trebuie luate în discuție în diagnosticul diferențial.
- Unele cancere pediatrice pot determina metastaze osoase ce pot fi confundate cu LAL. Neuroblastomul poate determina în 70% cazuri invazie medulară asociată cu febră, dureri, echimoze, pancitopenie. Alte tumori cu celule mici rotunde (PNET) pot determina aspecte de infiltrare medulară asemănătoare LAL: rabdomiosarcomul, limfom malign non Hodgkin, retinoblastom, meduloblastomul.

Factorii prognostici

Mai multe trăsături clinice biologice și de laborator au determinat o valoare prognostică la copii LAL (riscul de boală).

Aceste variabile includ: vârsta la momentul diagnosticului, valorile globulelor albe la diagnostic (leucocitoza dă risc major), sexul (masculin dă risc înalt), leucemia SNC (risc înalt), prezența adenopatiilor periferice, mediastinale, organomegalia (risc înalt), valorile trombocitelor (trombocitopenia severă risc înalt), translocția, cromosomul Philadelphia t(9;22), este prezentă la circa 5% din pacienții pediatrici cu LAL și conferă un prognostic nefavorabil, mai ales când este asociată cu valori crescute ale leucocitelor.

Răspunsul inițial favorabil la steroizi este un indicator al răspunsului la tratament și al supraviețuirii mai lungi.

Prezența translocției t(12;21) (tel-AML-1 fuziune) este asociată unui prognostic excelent. Pacienții cu LAL cu fenotip T, cu protimocite (CD7+, CD2-, CD5-) prezintă un prognostic mai puțin favorabil față de cei cu LAL cu fenotip T de tip „matur”. Institutul Național de Cancer (NCI) din USA a definit două grupe de pacienți cu LAL:

- grupa de risc standard sau cu risc favorabil cu vârsta mai mare de 2 ani sau mai mică de 10 ani și valori ale globulelor albe (GA) $< 50.000/\text{mm}^3$
- grupa de risc crescut cu vârste mai mică de 2 ani și mai mare de 10 ani și valori ale GA $> 50.000/\text{mm}^3$.

Alte trăsături prognostice preterapeutice includ: indicele ADN, citogenetica, imunofenotipul, prezența localizării SNC a leucemiei.

Răspunsul imediat la chimioterapia de inducție și nivelul minim al bolii reziduale sunt variabile de prognostic favorabil.

Tratament

Tratamentul copiilor cu LAL a devenit progresiv tot mai complex. Tratamentul curativ în prezent determină rate de vindecare de 70% iar 95% din pacienți prezintă răspunsuri complete (RC) de durată.

Aceste progrese terapeutice au fost posibile prin recunoașterea faptului ca LAL la copii este o boala heterogenă cu factori de risc bine stabiliți. Consecutiv se consideră actual ca cele mai bune tratamente pot fi obținute numai în centrele pediatrice de tratament oncologic care pot participa la studiile clinice (trialuri) de cercetare.

Terapia LAL la copii poate fi împărțită în 4 faze:

- inducția remisunii, consolidarea precocă și tardivă
- tratamentul bolii SNC
- tratamentul de menținere
- discontinuitatea terapeutică și urmărirea pacienților pe termen lung ca și monitorizarea efectelor secundare
- tratamentul recidivelor medulare, ale SNC, testiculare și combinate

Chimioterapia de inducție și consolidare

Obiectivele inducției remisunii este remisiunea completă adică de a elimina în măsură cât mai mare celulele leucemice în măsura toleranței biologice și a restabilirii statusului hematologic normal al pacienților (clinic și hematologic periferic normal, maduvă cu sub 5% blaști). În inducție se folosesc Vincristina (VCR), Prednison (sau Dexametazona), L-asparaginaza, Doxorubicină sau Daunorubicina. În general, remisiunea completă (RC) se obține în decurs de 4 săptămâni.

II. Profilaxia sistemului nervos central

Profilaxia presimptomatică a SNC reprezintă o componentă obligatorie a tratamentului LAL la copil. Mai multe protocoale de tratament includ MTX intratecal și RT (2400cGy) la terapia tripla cu MTX, hidroclortizon și Ara-C. Scopul principal îl reprezintă obținerea profilaxiei SNC cu toxicitate minimă.

III. Consolidarea și intensificarea

Odată remisiunea obținută efectuată concomitent cu profilaxia invaziei SNC, majoritatea protocoalelor cuprind consolidarea sau intensificarea.

Intensificarea imediată postinducție variază considerabil în funcție de protocoalele centrelor de referință. În unele protocoale se administrează asociații de citostatice fără rezistența încrucișată (citostatice ce nu au fost inițial utilizate) cu intenția eradicării clonelor leucemice rezistente.

Aceasta modalitate de tratament a demonstrat cu certitudine o ameliorare a rezultatelor în LAL chiar și la cei cu prognostic nefavorabil („*poor risk*”). La copii cu factori de risc standard există tendința limitării numărului de citostatice precum antraciclinele ce sunt asociați în creșterea riscului de efecte toxice crescute. Terapiile actuale utilizează cure cu un număr limitat de cure de MTX „*high dose*” sau doze

reduse cumulative de antracicline și agenți alkilanți. La cei cu risc crescut sunt în discuție modalități de abord diferite cu eficacitate comparabilă.

La cei cu risc crescut și cu răspuns inițial mai lent (aspect de M3 în ziua 7) se recomandă protocolul Berlin Frankfurt Munster cu rezultate promițătoare. În alte protocoale există o fază de intensificare tardivă.

IV. *Terapia de menținere*

Argumentele pentru extinderea (prelungirea tratamentului) dincolo de obținerea remisiunii îl constituie faptul ca pacienți cu terapie discontinuă sub 6 luni prezintă recidivă rapidă. Elementul comun al majorității protocoalelor de menținere actuale constă din utilizarea săptămânală de MTX și zilnic de 6 Mercaptopurină.

În perioada de menținere este necesară monitorizarea copilului sub aspectul toxicității secundare la chimioterapie și a complianței.

V. *Sistarea terapiei*

Durata minimă a chimioterapiei de menținere nu a fost stabilită cu precizie datorită capacității limitate de recunoaștere a bolii minime reziduale. Durata terapiei de menținere este de 2-3 ani. Administrarea peste 3 ani nu s-a dovedit benefică pentru creșterea timpului de supraviețuire fără recidivă. După studiile istorice 20-25 % din copii cu LAL ce au sistat după 3 ani terapia de menținere recidivează.

Riscul de recidivă este mai crescut în primul an după sistarea terapiei.

Leucemia acută recidivată

Tratamentele actuale agresive includ: transplantul de celule stem, recomandat cu certitudine la copiii cu recidivă medulară la un interval de sub 6 luni de la terminare terapiei sau după recidiva medulară tardivă.

Transplantul alogenic de măduva de la donator – frate geamăn, practică în perioada celei de a doua remisiuni determină un interval mai lung fără recidivă față de chimioterapia singură, mai ales în recidiva precoce.

Complicațiile terapiei

La momentul diagnosticului, unul din elementele de decizie terapeutică este reprezentat și de posibilitatea de evitare a complicațiilor terapiei. Pacienții cu nivele crescute de leucocite la momentul diagnosticului cu organomegalie masivă și imunofenotip T sau B prezintă un risc crescut de complicații secundare ale terapiei.

- Complicațiile metabolice ale tratamentului LAL includ: *hiperuricemia, hiperkaliemia, hiperfosfatemia cu hipokaliemie secundară* ce se dezvoltă în decurs de ore după tratament.

Hidratarea energetică, alcalinizarea urinelor și Allopurinolul sunt utilizate în tratamentul hiperuricemiei.

- Citostatice precum CTX, VCR pot induce un *sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (ADH)*.
- Hemoragia la copii cu LAL este determinată de trombocitopenie, CID în cadrul infecțiilor asociate, activitatea anticoagulantă a unor citostatice (L- asparaginaza). Hemoragia viscerală este rară. Hemoragia cerebrală este un eveniment rar și asociat cu leucemia acută promielocitară. Riscul de hemoragie apare la un număr al trombocitelor de sub 20.000 /mm³.
- Infecțiile asociate cu granulocitopenia post terapeutică sunt complicații fatale la copii cu LAL. Orice copil cu febra > 38 grade și număr absolut de granulocite de 500/mm³ trebuie considerat cu *sepsis*. Principalii patogeni includ : Pseudomonas, Escherichia coli, stafilococ.

Alte infecții oportuniste sunt : varicella zoster, herpes zoster, herpes simplex, pot determina complicații serioase inclusiv bronhopneumonia, hepatita, meningoencefalita, cerebelita. Tratamentul cu Vidarabină sau Aciclovir este eficace în controlul acestor infecții.

Infecțiile fungice cu candida și aspergillus pot reprezenta probleme serioase, amenințătoare de viață.

- Complicațiile diverse pot fi determinate direct de tratamentul citostatic și calea de administrare. Astfel, VCR, ADR, Daunorubicina produc necroză de țesuturi prin extravazare.
- Dozele crescute de CTX pot determina cistită, disurie, și hematurie.
- L-Asparaginaza și epipodofilotoxinele pot asocia un risc crescut de reacții alergice.
- Dozele crescute de MTX, 6-Mercaptourina și Ara-C singure sau în asociații sunt puternic emetogene și dat fiind labilitatea unor reacții homeostatice la vârsta mică, se pot instala tulburări metabolice, hidroelectrolitice sau acidobazice severe.
- Disfuncția hepatică este asociată cu unii dintre acești agenți (metotrexat, purinetol).
- Mucozita severă este asociată cu tratamentul cu MTX și antracicline.

3.4.2. Leucemia acută mieloidă (LAM)

LAM se întâlnește în 15 %- 20% din leucemiile copilului, în fiecare an în SUA sunt 2500 cazuri noi. Cele mai multe dintre leucemiile vârstei neonatale sunt de tip LAM. Este egal distribuită la grupurile etnice, cu excepția predominanței leucemiei promieloblastice la hispanici.

Între factorii de risc descriși, radiatiile sunt cele mai importante, supraviețuitorii bombei de la Hiroshima având de 20 de ori mai mare riscul de LAM. Dintre agenți chimici, cei alchilanți (derivați de muștar, ciclofosfamida), epipodofilotoxinele (VP 16) au rol în creșterea riscului LAM. De asemenea sindroamele mielodisplazice se

pot transforma în LAM. Sindromul Down are de 14 ori mai mare riscul de a face LAM în primii 3 ani de viață, ulterior fiind susceptibili mai mult la LAL. Circa 75-85% din copiii cu leucemie acută mieloidă (numită și leucemie acută nonlimfocitară sau LAM) pot obține remisiune completă după chimioterapia de inducție.

Copiii cu LAM nou diagnosticată prezintă o supraviețuire fără boală la 4 ani de aproximativ 40%-60%.

Clasificare

Cea mai utilizată clasificare morfologică-histochimică a LAM a fost elaborată de French-American-British (FAB) Cooperative Group.

Acest sistem clasifică LAM în următoarele subtipuri :

- M0 : leucemia acută mieloblastică fără diferențiere localizată
- M1 : leucemia acută mieloblastică fără maturare
- M2 : leucemia mieloblastică cu maturare
- M3 : leucemia acută promielocitară (ProAL sau LAP cu prezenta translocăției 15;17)
- M3V : leucemia acută promielocitară - varianta microgranulară
- M4 : leucemia acută mielomonocitară (LAMM)
- M4Eo leucemia acută mielomonocitară cu eozinofile
- M5 : leucemia acută monocitară (LAMo)
 - M5a : LAMo fără diferențiere (monoblastică)
 - M5b : LAMo cu diferențiere (monoblaști sub 80%)
- M6 : eritroleucemia acută
- M7 : leucemia acută megacariocitară

Forme foarte rare de LAM sunt leucemia acută cu eozinofile și leucemia acută cu bazofile.

Circa 50-60% din copiii cu LAM pot fi clasificați ca având M1, M2, M3, M6 sau M7 ; aproximativ 40% au subtipurile M4 sau M5. Circa 80% din copiii cu vârste de sub 2 ani cu LAM prezintă subtipurile M4 și M5. Anomalii cromozomale clonale au fost identificate în blastii a circa 75% din copiii cu LAM și sunt utilizate în identificarea subtipurilor histologice cu caracteristici particulare.

Diagnostic clinic

Diagnostic clinic este identic cu LAL, cu particularizarea infiltrațiilor retroorbitare denumit cloroma (sarcom granulocitic), a țesutului celular subcutanat (leucemide) și a CID în LAM 3. Infiltrațiile SNC în LAM sunt mult mai rare. Leucemia extra-medulară este mai frecventă la nou-născut decât la copiii vârstnici cu LAM.

Diagnostic de laborator

Colorațiile speciale histochimice trebuie utilizate pe speciimenele de biopsie medulară pentru confirmarea diagnosticului de LAM.

Cele mai frecvente colorații utilizate includ: mieloperoxidaza, PAS, Sudan Black B și esteraza. În majoritatea cazurilor, aceste colorații histochimice permit deosebirea între LAM și LAL.

	LAM, M0	LAP M1-M3	LAMM M4	LAMo M5	LAE M6	LAMK M7	LAL
Mieloperoxidază	-	+	+	-	-	-	-
Naftol cloracetate	-	+	+	-/+	-	-	-
Alfa-naftol acetat	-	-	+	+	-	+/-	-
Sudan Black B	-	+	-	-	-	-	-
Fosfatază alcalină	-	-	-	-	-	+	+(T)
PAS	-	-	-/+	-/+	-	+/-	+

Stadializare

Tratament

Baza tratamentului LAM este chimioterapia sistemică în asociații policitostatice. Tratamentul optim al LAM la copil reclamă controlul măduvei osoase și a bolii sistemice. Tratamentul SNC este o parte integrantă a majorității protocoalelor terapeutice ale LAM, dar acesta nu a demonstrat până în prezent ca ameliorează supraviețuirea.

Tratamentul LAM

- Este divizat în 2 sau 3 faze: inducția (pentru obținerea remisiunii), consolidarea remisiunii și/sau intensificarea postremisiune.
- Remisiunea în LAM la copii și adolescenți este definită ca acel status caracterizat prin: valori normale ale hemoleucogramei sanguine periferice (globule albe, trombocite), măduva de aspect hipocelular sau normal, cu mai puțin de 5% blasti și fără prezența semnelor clinice sau simptome de boală, inclusiv SNC sau în alte sedii extramedulare
- Faza de inducție în LAM constă în administrarea cel mai frecvent de Citarabină (ARA-C) și o antraciclină (Daunorubicin, Dxorubicin, Epirubicin, Idarubicin).
- La circa 15-25% din copii cu LAM nu se obține remisiunea și 50% din aceștia prezintă leucemie refractară și sucombă datorită evoluției bolii. Deoarece celulele

- leucemice sunt frecvent prezente în l.c.r. copiilor cu LAM este necesară profilaxia SNC prin chimioterapie intratecală (protocoale similare ca în LAL), cu sau fără asocierea radioterapiei craniene, ca parte obligatorie standard a tratamentului acestei boli.
- În absența posibilității de transplant de măduvă de la un donator compatibil, multe centre utilizează chimioterapia intensiva cu doze mari (high dose) de Citarabină, Etoposid și antracicline, care să nu fi fost inițial utilizate în faza de inducție a remisiunii.

Transplantul de măduvă sau celule stem periferice

Utilizarea transplantului de măduvă osoasă (BMT) în LAM la momentul primei remisiuni se afla în studiu din anii 1970. Rezultatele pe termen lung la un număr limitat de copii cu LAM sugerează că aproape 60% din donorii compatibili disponibili care au fost supuși la transplantul de măduvă alogenă în perioada de postremisiune au obținut supraviețuiri pe termen lung (peste 3 ani) fără boală grefă contra gazdă de formă severă.

Transplantul alogeneic de celule stem de la un donator HLA-identic compatibil pare să ofere copiilor cu LAM la prima remisiune cea mai bună șansă pentru supraviețuire pe termen lung în comparație cu protocoalele cu chimioterapie de întreținere convenționale.

Mai multe alte grupuri cooperative de tratament a copiilor cu LAM nu au găsit nici un beneficiu pentru *transplantul autolog de măduvă* față de chimioterapia intensivă.

La copiii fără donor se administrează doze mari (*high dose*) de Citarabină/L-Asparaginază și Citarabină intrarahidian. După refacerea hematologică, pacienții sunt distribuiți randomizat fie spre tratament cu IL-2, fie spre tratamentul de susținere standard.

Tratamentul leucemiei acute promielocitare

Leucemia acută promielocitară (LAP), ce prezintă constant translocția cromosomală 15;17 este un subtip distinct de LAM. Clinic, acest subtip este caracterizat de prezența unei severe coagulopatii la momentul diagnosticului.

Mortalitatea este frecventă la momentul perioadei de inducție datorită complicațiilor hemoragice. Majoritatea copiilor cu LAP (FAB-M3) ar putea obține remisiune completă prin utilizarea agenților de diferențiere precum *acidul all-trans-retenoic retinoic* (ATRA).

ATRA este administrat în doză de 45mg/m² administrat oral (două ori pe zi) timp de 30-45 de zile. Cu toate acestea studiile randomizate nu au demonstrat vreo diferență în ameliorarea rezultatelor sau a complicațiilor hemoragice prin utilizarea ATRA în inducția remisiunii în comparație cu chimioterapia clasică la copii cu LAP.

Arsenicul a fost de asemenea utilizat ca agent terapeutic la copii cu LAP. Studiile multicentrice privind administrarea ATRA, a chimioterapiei și rolul arsenicului sunt în derulare la momentul actual.

3.5. Leucemiile cronice la copil

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este cea mai frecventă boală mieloproliferativă la copil, reprezentând circa 2-5% din toate cazurile de leucemii.

Sunt două tipuri de leucemii mieloide cronice întâlnite la copil :

- a. leucemia mieloidă de tip adult (cu cromozom Ph pozitiv)
- b. leucemia mielomonocitică de tip juvenil (LMMJ)

Aceste boli, în fazele inițiale, sunt asociate cu un număr mare de celule ale liniei albe în sânge, ilustrând procesul de maturare secvențială a celulelor liniei mieloide.

LMMJ este caracterizată prin monocitoză și aceasta ajută la diferențierea de LMC de tip adult

3.5.1. Leucemia mieloidă cronică de tip adult (Ph pozitivă)

Leucemia mieloidă cronică de tip adult la copil este un proces proliferativ cronic a celulelor primare pluripotente (*stem*) caracterizat prin :

- prezența cromozomului Philadelphia (Ph)
- afectarea elementelor mieloide, eritroide, megacariocitice, elemente de tip B și uneori T
- un proces bifazic (cronic și blastic) sau trifazic (cronic, accelerat, acutizare) al evoluției clinice

Faza cronică reprezintă o acumulare masivă de elemente granulocitare în toate stadiile de maturare ; acestea răspund relativ ușor la chimioterapia de citoreducție. Faza cronică poate dura luni sau ani. Ulterior, toți pacienții cu LMC (cronică, accelerată și faza blastică) dezvoltă o fază acută (blastică), relativ rezistentă la tratament.

Cromozomul Ph este rezultatul rupturilor cromozomilor 9 și 22, cu o translocatie reciprocă afectând materialul genetic distal de pe cromosomii 9 și 22 desemnată ca t(9 ; 22) (q34 ; q34 ; q11). Ca o consecință a acestei translocatii, proto-oncogenă *c-abl* este transpusă din poziția normală de pe cromosomul 9 pe cromosomul 22, adiacent regiunii de ruptură (*bcr*) a genei BCR. Prin juxtapoziționarea genei *c-abl* la regiunea *bcr* ia naștere o oncogenă himerică *bcr/abl*. Această nouă gena *bcr/abl* codifică o

proteină de 210 kDa, ce crește activitatea unei tirozinkinaze și capacitatea de autofosforilare, iar modificările apar atât în celulele hematopoietice normale în celulele de LMC.

Clinica

În faza cronică

- **Semne generale** : astenie, oboseală fizică, febră, transpirații, pierdere în greutate, anorexie
- **Hepatosplenomegalie** : splina este gigantă, dură, se pot produce infarcte, rupturi, disfuncții digestive prin compresie
- **Sindrom anemic** : paloare, tahicardie, suflu sistolic, diminuarea toleranței la efort
- **În faza accelerată și blastică** : dureri osoase, infecții, hemoragii, obstrucții venoase prin hipervâscozitate, hemoragii, papiledeem,

Laborator

Hematologie : peste 20000GA/mm³, fosfataza alcalină leucocitară scăzută (FAL). Atât în periferie cât și în măduvă sunt prezenți în cantitate mare toți precursorii liniei albe granulocitare : promielociți, mielociți, metamielociți, eritroblaști ; uneori măduva prezintă elemente de fibroză.

Genetic. Crs Philadelphia (trans 9/22), cercetarea mutației BCR/ABL

Biochimie : teste inflamatorii crescute, acid uric crescut, trombocitoză în faza cronică și trombopenie în cea blastică

Tratament

Transplantul alogeneic celule stem (ABM) osoasă este indicat la pacienții cu un donor compatibil și trebuie preconizat în faza cronică precoce.

Chimioterapia convențională cu hidroxiuree în monochimioterapie se recomandă la toți pacienții pentru reducerea simptomelor și citoreducția rapidă a leucocitozei, înaintea începerii tratamentului cu Interferon- α cu sau fără ARA-C. Hidroxiureea se administrează în doză de 20-30 mg/kg pe zi, continuu sau 80 mg/kg pe zi, de 2-3 ori pe săptămână, intermitent. Hidroxiureea nu determină remisiunea citogenetică.

Înaintea începerii tratamentului, copilul va fi tratat pentru complicațiile metabolice, hiperleucocitoză și complicațiile sale, așa cum a fost descris anterior.

Tratamentul cu Interferon- α determina o supraviețuire medie de 60-65 de luni cu obținerea remisiunii citologice durabile în 25 % din cazuri

Cel mai nou și eficient tratament pentru cazurile cu Crs Ph pozitiv este STI571 sau imatinib mesilat (Gleevec) care inhibă proliferarea și stimulează apoptoza celulară, inhibând tirozinkinaza din celulele BCR/ABL pozitive.

Tratamentul fazei blastice constă în tratamentul convențional chimioterapeutic asemănător cu cel aplicat în LAM; rezultatele sunt însă dezamăgitoare.

3.5.2. Leucemia mielomonocitară juvenilă

Leucemia mielomonocitară juvenilă (LMMJ) este caracterizată de proliferarea elementelor monocitar-macrofagice maligne.

Din punct de vedere clinic LMMJ este subîmpărțită în două categorii:

1. leucemia mielogenă juvenilă cronică (LMCJ) cu următoarele trăsături: morfologie LMMJ în absență translocăției t (9;22), creșterea hemoglobinei fetale HbF (> 10%) și absența monosomiei 7.
2. sindromul monosomiei 7, caracterizat de prezența la vârste de sub 4 ani a oricărui tip de mielodisplazie asociată cu monosomia cromozomului 7.

LMMJ prezintă o incidență de 0,6 cazuri la un milion de copii, reprezentând 18% din toate cazurile de sindrom mielodisplazic la copii cu vârste de sub 15 ani. 7% din cazurile de LMMJ sunt asociate cu neurofibromatoza tip 1; LMMJ a fost descrisă la gemenii genetic identici. 40% din LMMC debutează la vârstele de sub 1 an și 60% din cazuri debutează înaintea vârstei de 2 ani. LMMJ predomină la sexul masculin cu în raport M/F este de 2,1 : 1 %.

Diagnosticul clinic

LMMJ se prezintă cu febră și infecții recurente respiratorii, digestive, cutanate.

Examenul obiectiv descoperă prezența unui rash facial, adenopatii generalizate, splenomegalie, uneori asociată de hepatomegalie, tulburări de coagulare, asociate simptomelor particulare unei infecții ca: amigdalita, bronșiolita, bronhopneumonia, diareea, etc.

Criteriile clinico-biologice de diagnostic al leucemiei mielomonocitare juvenile sunt:

- a. adenohepatosplenomegalie
- b. sângerări la nivelul organelor și sistemelor
- c. paloare sau rash cutanat
- d. absența translocăției t (9;22)
- e. prezența de blasti medulari < 20%
- f. prezența monocitozei sangvine > $1 \times 10^9/l$ și prezența a cel puțin două trăsături din următoarele: a). creșterea spontană a progenitorilor celulari macrofagici

(GM-CFU), b). creșterea valorilor Hb F, c) prezența în periferie a precursorilor medulari mieloizi, c). $GA > 10 \times 10^9/l$ și d). anomalii cromozomale.

Prognosticul pacienților cu LMMJ este nefavorabil; media de supraviețuire este de mai puțin de 9 luni.

Tratamentul

Tratamentul LMMJ constă din :

doze crescute de agenți alkilanți, radioterapia corporală totală (TBI) și transplantul de măduvă hematogenă (BMT) reprezintă la ora actuală tratamentul de elecție cu potențial curativ când un donator compatibil este disponibil.

În prezența monosomiei 7 asociată cu sindroamele mieloproliferative cronice sau cu sindromul mielodisplazic, transplantul alogeneic de măduva hematogenă este tratamentul curativ. Chimioterapia, în aceste situații este utilizată numai cu scop de citoreducție în protocoalele recomandate în LMMJ.

Monozomia 7 asociată sindroamelor mieloproliferative cronice sau mielodisplastice cronice are trăsături comune cu leucemia mieloidă cronică juvenilă de care diferă prin :

- Concentrația Hb F sub 10%
- Trombocitopenia nu apare precoce
- Progresia bolii este de regulă spre LAM
- Chemotaxia și bactericidia PN este redusă
- Boala are transmitere familială

6. Neuroblastomul (NB)

NB are originea în celulele crestei neurale primare și medularei suprarenaliene, precum și în ganglionii simpatici

Epidemiologie. Incidența

NB reprezintă 8-10% din neoplaziile copilului, fiind cea mai frecventă tumoră solidă a copilului, după tumorile SNC.

Anual apare un caz la 7.000 de nașteri vii.

Pe vârste NB 1 - 4 ani 75% și 90% sub 10 ani.

NB se poate asocia cu :

neurofibromatoze

- boala HIRSCHPRUNG
- feocromocitomul familial
- sindromul fetal hidantoinic
- nesidioblastoza

Uneori NB involvează prin maturarea celulelor spontane. Rar după naștere, se diagnostichează imediat prin metastazele placentare. Raportul B/F este de 1,2/1

Histopatologie

Sunt 2 clasificări histologice: dintre care SHIMADA cu date privitor la histologia favorabilă și nefavorabilă pe vârste.

<u>Prognostic</u>	<u>Histopatologie/vârstă</u>
<i>favorabil</i>	stromă bogată la toate vârstele
shimada	stromă redusă 1,5 - 5 ani diferențiată MKP < 100
<i>nefavorabil</i>	
shimada	stromă bogată, toate vârstele model nodular
	stromă puțină, vârstă > de 5 ani
	stromă puțină, vârsta 1,5-5 ani nediferențiere
	stromă puțină < 1,5 ani MKT > 200

MKT: mitoză Kariohexis index (nr. de mitoze și kariohexis pe 5.000 celule)

În forma sa tipică NB are o arhitectură lobulată. Lobulii tumorali sunt separați unii de alții prin fine cloazonări de conjunctiv. Celulele tumorale sunt de talie mică, nucleul este rotund, dens și de talie mică, citoplasma puțină cu prelungiri fibrilare mai mult sau mai puțin nete. Aceste celule sunt adesea în rozete a cărui centru este ocupat de prelungiri citoplasmice

Sedii anatomice ale NB

NB este o tumoră a țesutului nervos simpatic și masa tumorală poate să se închidă de-a lungul căilor neuronale simpatice. Cele mai multe NB primare sunt în abdomen (75%) și se prezintă ca mase abdominale asimptomatice. Metastazele sunt la diagnosticul NB la 75% din cazuri.

Semne clinice

Clinica depinde de sediu:

1. cap și gât:

- masă unilaterală palpabilă, sindrom Horner (mioză, ptoză, enoftalmie, anhidroză)

2. orbită şi ochi :
 - orbită cu hemoragie periorbitală
 - exoftalmie, mase palpabile supraorbitare, echimoze, edem al pleoapelor, ptoză, dezvoltare cerebrală, edem papilar, hemoragie retiniană, atrofie optică, pareze ale muşchiului drept extern şi strabism
 - simptomul cervical, heterocromie iris, anizocorie, sindrom Horner
 - opsoclonii (sindrom de dans ocular)
3. torace :
 - torace superior cu tumoră, dispnee, infecţie pulmonară, disfagie, compresie limfatică, sindrom Horner
 - torace inferior tumoră în general asimptomatică
4. abdomen :
 - anorexie, vărsături, dureri abdominale, masă palpabilă, metastaze hepatice, hepatomegalie cu detresă respiratorie la nou născut
5. pelvis :
 - constipaţie, retenţie urinară, masă presacrală palpabilă prin tuşeu rectal
6. paraspinal :
 - localizare spate, dureri membru superior, dureri extremităţi inferioare, hipotonie, atrofie musculară, areflexe sau hiperreflexe în membre inferioare, paraplegie, scolioza disfuncţiei vezico-rectale
7. adenomegalii :
8. osos : dureri membre, iritabilitate copil mic, asociate metastaze
9. pulmonar : rar primar 0,7%
10. cerebral : rare metastaze

Semne nespecifice : letargie, anorexie, paloare, deficit pulmonar, dureri abdominale, iritabilitate

Manifestări paraneoplazice

1. semne şi simptome prin excesul de catecolamine (VMA/HVA) : atacuri repetate de sudoraţie, paloare, cefalee, palpitaţii şi HTA
 2. semne şi simptome prin VIP (vasointestinal peptid), diaree intratabilă, distensie abdominală, hipokaliemie (prin secreţie de VIP)
 3. encefalopatia mioclonică acută : mişcări musculare în toate direcţiile necoordonate
 4. Tratamentul : dexametazonă 0,9mg/kg/zi p.o
γ globuline i.v. 150mg/kg/zi 4-5 zile
- Chimioterapie

NEUROBLASTOMUL NEONATAL

NB la nou născut se prezintă :



- noduli subcutanați palizi prin descărcare de catecolamine
- metastaze hepatice cu sau fără detresă respiratorie
- interesare medulară
- hemoragii în suprarenala cu tumoră
- hidrops fetal sau aspect de eritroblastoză
- stadiul 4S

Ultrasonografia prenatală în NB, masa abdominală + catecolamine urinare crescute

Laborator

- Investigații hematologice : centrale și periferice
- Biochimie : LDH crescut, enolază specifică neuronală crescută, feritina crescută
- probe inflamatorii, teste hepatice, renale, AVM urinar crescut (peste 5 mg/l min. 24 h), AHVγ/creatinină urinară > 10-30
- AVM(γ)/mg creatinină urinară > 7-20
- Alte examene genetice și de biologie moleculară : negangliozit G02, index DNA, deleția crs1p, expresia oncogenă N-myc
- Imagistică : torace : radiografii față profil, urocistografie, ecografii, CT, RMN, scintigrafii osoase cu MIBG,, 99 Tc scan

Diagnostic pozitiv

1. aspectul histologic la microscopia optică cert (fie și cu imunohistologie sau nu, microscopie electronică) și creșterea în urină a catecolaminelor urinare/AVM, HVA, dopamina, sau
2. medulograma conține celule tumorale (sinciții, rozete sau imunocitologie pozitiv) și prezență de catecolemine urinare sporite. Este necesar însă a stabili riscul (mic, intermediar, mare) pe unele criterii.

Stadializare

St.1 : Tumora de organ de origine structurală
St.2. : Tumora extinsă la organ sau structura de origine, dar nu depășește linia mediană. Ganglionii ipsilaterali pot fi afectați
St.3 : Tumora extinsă peste linia mediană, ganglionii bilaterali pot fi afectați
St.4 NB extins la schelet, măduvă, părți moi și la distanță
St.4S : Idem fără afectarea scheletului

Tratament

Chirurgia

- rol biptic
- apreciază stadiul bolii
- excizia tumorii cât mai largă (excepție st.4S)
- apreciază răspunsul la chimioterapie
- dacă-i posibil exereza fără reziduu

Radioterapia - opțional

- când NB progresează cu chimio/chirurgie
- biologie nefavorabilă după chimioterapie
- răspuns, control după 3 luni de terapie inițială

Chimioterapie

- Cura OPEC: Vincristina, Cisplat, Etoposid, Carboplatin
- Cura OJEC: Vincristina, Cyclofosfamida, Etoposid, Carboplatin
- Terapia de salvare Cyclo + Topotecan

NB cu aspect de haltere și de compresia cordoanelor spinale 40/Gy/ radiere + dexametazona

Chirurgie neurologică, laminectomie, chimioterapie, doze mari Dexametazona 1-2mg/kgc și chimioterapie primară duce la 85% cazuri la răspuns.

Prognostic

- Favorabil:
 - Histologie favorabilă
 - Vârsta sub 2 ani
 - Enolaza (normal 1-100ng/ml > abdominal > 100ng/ml)
 - Feritina (normal 0-150ng/ml > anormal > 150ng/ml)
 - AVM/AHV > 1
 - St. I, II, sau 4S > III, IV
 - Sediul primar al tumorii: gât sau mediastin posterior sau pelvis > abdomen primar
 - MYCN gen amplificare: 1 MYCN copie > peste 1 copie MYCN

- LDH -1500 μ /ml—înalt peste 1500
- Cromozomul 1p asociat cu supravetuire mica

3.7. Histiocitoza Langerhans

Epidemiologie

Incidența anuală a HCL este de 4-5,4 la 1 milion de copii cu vârste < 15 ani. Boala prezintă un vârf de incidență între primul și al doilea an de viață, mai frecvent la băieți (M/F=2/1). Nu este recunoscută o transmitere familială, deși boala este semnalată la gemeni.

Termenul de histocitoza Langerhans (HCL) reprezintă o dereglare a proliferării sistemului fagocitar macrofagic, încă insuficient precizată etiologic, cu expresie sub forma unor diverse sindroame clinice de severitate. Ele sunt reunite prin prezenta comună a celulei Langerhans, celula cu anumite caracteristici ultrastructurale și imunologice.

În 1987 Societatea Internațională de Histiocitoză a propus o clasificare a histiocitozei copilului :

- clasa I – histocitoza cu celule Langerhans
- clasa II – limfocitocitoza hemofagocitară, alta decât histiocitoza Langerhans
- clasa III – bolile histocitare maligne – leucemie monocitară acută, histiocitoza malignă, sarcomul histocitar. Din punct de vedere clinic histiocitozele pot fi diferențiate cu dificultate unele de altele fiind necesar un examen histopatologic diagnostic complet.

Prezența și identificarea celulei Langerhans necesită demonstrarea granulelor Birbeck în citoplasmă, cu ajutorul microscopului electronic, care sunt corpusculi în rachetă sau bastonașe cu rol încă puțin definit în metabolismul celular.

Prezența antigenului de suprafață CD 1 este util.

Clasificarea histiocitozelor la copil

Clasa I	Clasa II	Clasa III
BOLI ASOCIATE		
Histiocitoza Langerhans*	Infecție asociată cu sindromul hemofagocitar (IAHS) ; leucemie acută monocitară limfocitocitoză eritrofagocitară familială (FEL) ; grupate împreună cu : limfocitocitoza hemofagocitară	Histiocitoză familială malignă limfomul histiocitic „adevărat”

CARACTERISTICELE CELULARE LEZIONALE:

<p>Celule Langerhans cu nuclei clivați și granule Birbeck celule în microscopia electronică, cu antigenele de suprafață ce includ: S100 și CD1a; celule mixte cu proporții variate de eozinofile; uneori: celule gigante multinucleate</p>	<p>Morfologie normală cu macrofagi cu eritrofagocitoză importantă; procesul afectează întreg sistemul reticuloendotelial</p>	<p>Celule maligne cu caractere de macrofage sau dendritice sau precursorii lor; proces localizat sau sistemic</p>
--	--	---

MECANISMELE FIZIOPATOLOGICE ÎN HISTIOCITOZĂ

<p>Stimulare imunologică de către un antigen normal- celulă procesoare de antigen- celulă Langerhans = proces necontrolat</p>	<p>Reacție histiocitară secundară unei stimulări antigenice necunoscute (FEL) sau de către un proces infecțios (IAHS) cu eritrofagocitoză reflectând un posibil antigen absorbit pe eritrocite sau activarea macrofagului prin exces de producție de limfokine datorată imunoreglării anormale</p>	<p>Neoplazie; proliferare clonală autonomă necontrolată</p>
---	--	---

* Cunoscută anterior sub numele de histiocitoză X și sindroamele asociate: granulom eozinofil, boala Hans Schuller-Christian și boala Letterer-Siwe.

Fiziopatologie

HCL este caracterizat de proliferarea de celule dendritice ce poate atinge toate țesuturile în care sunt prezente celulele sistemului reticulo-endotelial: piele (celule Langerhans,) os (osteoclaste), ficat (celule Kupffer), encefalul (microglie), sânge (monocite), plămân (macrofagul alveolar), splina, timus, ganglionii limfatici, țesutul conjunctiv, măduva hematopoetică. Etiologia rămâne în continuare necunoscută.

Au fost elaborate mai multe ipoteze (genetica, infecțioasă, imunologică proliferarea clonală) care încearcă să explice mecanismul de proliferarea a celulelor dendritice în diferite sedii. Aceste ipoteze sunt susținute de diferite argumente biologice, imunologice și genetice.

Histopatologie

Cadrul anatomopatologic este caracterizat de prezența unei infiltrații nodulare sau difuze de histiocite împreună cu un număr variabil de eozinofile, plasmocite, limfocite. Celulele Langerhans fac parte constantă din tabloul bolii și identificarea acestora

CARACTERISTICELE CELULARE LEZIONALE:

<p> Celule Langerhans cu nuclei clivați și granule Birbeck celule în microscopia electronică, cu antigenele de suprafață ce includ: S100 și CD1a; celule mixte cu proporții variate de eozinofile; uneori: celule gigante multinucleate </p>	<p> Morfologie normală cu macrofagi cu eritrofagocitoză importantă; procesul afectează întreg sistemul reticuloendotelial </p>	<p> Celule maligne cu caractere de macrofage sau dendritice sau precursorii lor; proces localizat sau sistemic </p>
---	---	--

MECANISMELE FIZIOPATOLOGICE ÎN HISTIOCITOZĂ

<p> Stimulare imunologică de către un antigen normal- celulă procesoare de antigen- celulă Langerhans = proces necontrolat </p>	<p> Reacție histiocitară secundară unei stimulări antigenice necunoscute (FEL) sau de către un proces infecțios (IAHS) cu eritrofagocitoză reflectând un posibil antigen absorbit pe eritrocite sau activarea macrofagului prin exces de producție de limfokine datorată imunoreglării anormale </p>	<p> Neoplazie; proliferare clonală autonomă necontrolată </p>
---	---	---

* Cunoscută anterior sub numele de histiocitoză X și sindroamele asociate: granulom eozinofil, boala Hans Schuller-Christian și boala Letterer-Siwe.

Fiziopatologie

HCL este caracterizat de proliferarea de celule dendritice ce poate atinge toate țesuturile în care sunt prezente celulele sistemului reticulo-endotelial: piele (celule Langerhans), os (osteoclaste), ficat (celule Kupffer), encefalul (microglie), sânge (monocite), plămân (macrofagul alveolar), splina, timus, ganglionii limfatici, țesutul conjunctiv, măduva hematopoetică. Etiologia rămâne în continuare necunoscută.

Au fost elaborate mai multe ipoteze (genetica, infecțioasă, imunologică proliferarea clonală) care încearcă să explice mecanismul de proliferarea a celulelor dendritice în diferite sedii. Aceste ipoteze sunt susținute de diferite argumente biologice, imunologice și genetice.

Histopatologie

Cadrul anatomopatologic este caracterizat de prezența unei infiltrații nodulare sau difuze de histiocite împreună cu un număr variabil de eozinofile, plasmocite, limfocite. Celulele Langerhans fac parte constantă din tabloul bolii și identificarea acestora

permite stabilirea diagnosticului. Aceste celulele sunt histocite dendritice prezente normal în epiderm și derm cu origine medulară.

La microscopul optic apar ca elemente mononucleate, cu contururi bine definite, cu citoplasma omogenă, conținând vacuole sau granule cu nucleu dințat sau polilobat. Recunoașterea acestora poate fi dificilă în absența microscopiei electronice, numai identificarea granulelor Bierbeck permitând identificarea celulei Langerhans și precizarea diagnosticului de certitudine. Celula prezintă caracteristici antigenice particulare precum: exprima antigenul de suprafață CD1, proteina S100, ATP-aza și α -monosidoză.

Diagnosticul clinic

HCL prezintă o amplă variabilitate clinică și poate interesa unul sau mai multe organe. La copii cu vârste sub un an HCL se manifestă ca o boala sistemică cu: febra, reducerea creșterii, și compromiterea organelor vitale (plămân, ficat, măduva hematopoietică) asociată cu mortalitate crescută.

La copii mai mari și la adultul tânăr se poate prezenta ca boală localizată la un singur organ, în general osul (în formă sau poliostică) și cu evoluție caracterizată de remisiuni spontane în general foarte favorabile.

Se disting trei sindroame principale clinice în relație cu vârsta de debut și localizarea bolii: granulomul eozinofil, boala Hans-Schuller-Christian (H-S-C) și boala Letterer-Siwe.

Granulomul eozinofil prezintă forma cea mai benignă de histocitoză și afectează numai copii mai mari, cu un vârf de incidență între 5 și 10 ani de viață. În majoritatea cazurilor se manifestă ca o boală exclusiv scheletică, de multe ori cu o singură leziune litică la nivelul cutiei craniene. Evoluția clinică poate persista perioade lungi de timp asimptomatic și diagnosticul rămâne ocazional cu ocazia unei radiografii.

Sindromul cel mai frecvent este reprezentat de *durere* la nivelul organului afectat la care se poate asocia tumefacția și impotenta funcțională. Cadranul clinic este în relație cu sediul localizării. Interesarea cavității orbitare poate determina *proptoza*, leziunea la nivelul osului temporal, determină simptome de *otita medie cronică* sau de *abces mastoidian*, leziuni la nivelul rahisului cu semne neurologice (de exemplu paraplegie) sau leziuni osoase mandibulare cu pierderea dinților („dinți plutitori”). Aspectul radiologic poate fi patognomonic (vertebra plana) dar adesea simulează leziunile benigne (chist dentar, osteomieliță) sau maligne (sarcom Ewing). Evoluția leziunilor osoase este foarte variabilă, putând rămâne neschimbate ani de zile, regresând spontan sau prezentând o evoluție distructivă.

Granulomul eozinofil interesează rar pielea (*rash* cutanat similar cu cel seboreic) sau de țesuturi moi.

Forma cunoscută ca boala Hans-Schuller-Cristian prezintă aspecte diseminate ale bolii-leziuni granulomatoase multifocale (leziuni litice multiple), cu diabet insipid

prin infiltrația hipotalamusului și exoftalmie, confirmând triada patognomonică (exoftalmie, diabet insipid și leziuni osoase). Boala HSC reprezintă forma diseminată cronică (mai puțin de 10% cazuri), cu debut la vârste cuprinse între 2 și 4 ani.

Forma numită boala Letterer-Siwe este expresia formei *diseminate acute*. Boala este mai frecventă la copii < 2 ani mai ales în primul an și este caracterizată în general de o simptomatologie nespecifică cu febră, pierdere progresivă ponderală, iritabilitate, letargie la care se asociază adenopatia, hepatosplenomegalie, anemia, și pancitopenia.

Caracteristice sunt prezența leziunilor cutanate *exemato-seboreice* sau papule infiltrative. Pot exista și interesări ale mucoasei orale și a tractului gastrointestinal (gingivo-stomatita și enterita), infiltrarea conductului auditiv extern (otalgie și otoree), compromiterea parenchimului hepatic (hipoproteinemie, ascită, icter), pulmonar (dispnee, cianoză, tuse, pneumotorax) și infiltrația difuză a măduvei osoase.

Prognosticul este foarte sever.

Laborator

Examenle hematologice cuprind: hemoleucograma completă,

- Biochimic: testele inflamatorii, teste funcționale hepatice: TGO, TGP, bilirubina, fosfatază alcalină, proteinele totale, albumina, electroforeza proteinelor
- teste de coagulare: PT, PTT, fibrinogen

Densitatea urinară este necesară pentru prezenta diabetului insipid.

Radiografia toracică este necesară în cazul interesării parenchimului pulmonar. Aspectele radiologice pot fi diverse: reducerea transparenței câmpurilor pulmonare, opacități nodulare diseminate, fibroza progresivă. Adeseori poate surveni prezența unei infecții oportuniste (pneumonia alveolară sau interstițială).

Radiografia - localizările ce interesează cutia craniană sunt tipice (leziunea osteolitică în „matriță”), în timp ce leziunile localizate în oasele lungi se localizează diafizar, cu aspect litic, cu prezenta uneori a unei reacții periosteale. Interesarea vertebrală îmbracă adesea forma imaginii caracteristice radiologice de vertebra plană.

Examenle computer tomografic (CT) sau imagistic în rezonanță magnetică (IRM) sunt indicate pentru dovedirea extensiei leziunilor mastoidiene retroorbitare și mai ales vertebrale datorită riscului de compresiune epidurală. Examenul IRM al encefalului este indicat mai ales la pacienții cu diabet insipid, când sunt evidențiate anomalii de semnal al pedunculului hipofizar.

Scintigrafia osoasă este indispensabilă pentru diagnosticul leziunilor fără semne clinice evidente sau numai suspecte la examenul radiologic.

Diagnostic

Se bazează pe aspectul clinic deja menționat dar care trebuie confirmat prin prelevarea biptică, a leziunii cu pozitivitatea corpiilor Birbeck și a CD1. Înaintea începerii tratamentului este necesară precizarea extensiei bolii.

Stadializare

În sinteza se pot distinge 3 grupe de HCL :

- boala unifocală
- boala multifocală fără disfuncție organelor
- boala multifocală cu disfuncție de organ

În clasificarea clinică a histiocitozei cu celule Langerhans propusă de Lahey se atribuie câte un punct fiecăreia din următoarele manifestări clinice :

- erupție cutanată
- insuficiența hepatică
- deficit respirator
- leziuni osoase
- deficit hipofizar
- anemie și /sau leucopenie
- trombocitemia

Sistemul clinic de stadializare Lahey pentru histocitoza Langerhans

	Variabila	Puncte
Vârsta la momentul prezentării	> 2 ani	0
	< 2 ani	1
numărul organelor implicate	< 4	0
	> 4	1
prezența disfuncției de organ		
nu 0	da 1	
Stadiul		Total puncte
I		0
II		1
III		2
IV		3

Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al HCL se poate face o multitudine de situații patologice de natură infecțioasă sau neoplazică.

- Unele leziuni scheletice unice se pot prezenta într-un context asemănător unei osteomielite acute, chist osteogenic, osteosarcom sau a unui sarcom Ewing.
- În formele cu interesare sistemică și a măduvei osoase se poate face diagnosticul diferențial cu formele leucemice, neuroblastomul metastazat, limfomul leucemizat.
- Leziunile cutanate pot fi confundate cu exemele atopice, dacă interesează pielea capului sau cu psoriazisul dacă interesarea alte segmente ale corpului, rar cu purpura trombocitopenică
- Protruzia oculară din histiocitoza Hand Schuller Christian trebuie să fie diferențiată de cloroma din leucemii, retinoblastomul bilateral, neuroblastomul metastatic
- Leziunile coloanei trebuie diferențiate de fracturi, morbul Pott, boala Sheuermann.

Prognostic

Din punct de vedere prognostic factorii care implică un prognostic nefavorabil sunt :

- vârsta 2 ani (mai ales la 6 luni)
- disfuncția de organ (pulmon, ficat sau maduvă)
- lipsa de răspuns la tratamentul inițial

Număr de organe	Mortalitate %
1-2	0
3-4	35
5-6	60
7-8	100

Copii ce prezintă acești factori nefavorabili constituie 15% cazuri.

Pacienții cu boala localizată prezintă un prognostic favorabil optim și pot determina o remisiune spontană. Pacienții cu boala plurifocală prezintă ratele de mortalitate indicate în tabelul de mai sus.

Tratament

Deși HCL este o boala monoclonală nu este clar dacă aceasta reprezintă un proces malign.

Din acest motiv, tratamentul HCL prezintă numeroase controverse. Pentru leziunile osoase solitare se poate proceda la :-

- chiuretaj chirurgical
- steroizi intralezional (metilprednisolon acetat 40mg/ml 1-4 ml)
- tratament cu steroizi sistemici
- RT (150cGy/zi x 4) este rezervată pentru leziunile inaccesibile tratamentului intralezional cu steroizi sau în leziunile cu potențial de a compromite structurile vitale (nerv optic, măduvă)
- Leziunile cutanate localizate se tratează prin aplicarea de steroizi cutanați, administrarea de steroizi sistemici

În boala cutanată severă sau refractară la tratament se recomandă :

- Psoralen și iradiere cu UV
- RT cu electroni
- Thalidomida
- Izotretinoin
- IFN
- Ciclosporina
- Etoposid

Boala sistemică va fi tratată chimioterapic. Citostaticele mai frecvent utilizate sunt cele prezentate mai jos :

- Metotrexat (MTX) 15 mg/m² /săptămână p.o.
- 6 Mercaptopurina ; 2,5 mg/kgc/zi p.o. și 50mg/m²/zi p.o.
- Ciclosporina 400mg/m² i.v. alternativ săptămânal
- Vincristina (VCR) 1.4mg/m² la fiecare 2 săptămâni
- VLB 4mg/m² i.v. la fiecare 2 săptămâni
- Etoposid (VP-16) 100-150mg/m² i.v. la fiecare 2 săptămâni
- Doxorubicină (ADR) 40mg/m² i.v. la fiecare 2 săptămâni

Tratamentul chimioterapic este urmat în genere 6-12 luni.

Efecte tardive

Complicații la distanță pot fi prezente la circa 50% din pacienții vindecați. Acestea cuprind : dismetria articulațiilor, asimetrii toracice, dezvoltarea celei de a doua neoplazii după chimioterapie, tulburări de creștere, diabetul insipid, etc.

Bibliografie

1. Blaney SM, Kun LE, Hunter J, et al. Tumors of the central nervous system. In : Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins 2006 : 786-864.
2. Ciofu E, Ciofu C, *Esentialul in pediatrie*, Ed MEd Amalteea, Buc 2002, pag 458-473.
3. Kaddan-Lotick NS, Worth LL, Bleyer A, Cairo MS, Bradley BM, Alter J, Kuttesch J, Arndt CAS, Hertzog CE, Ladisch S. Cancer and benign tumors. (Part XXI). In Beherman K, Stanton J (eds): *Nelson Textbook of pediatrics*. 18th edition, Saunders Elsevier, Philadelphia 2007 : 2097-2162.
4. Lanzkowsky Ph, ed. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. San Diego : San Diego Academic Press, 2005, PAG 415-561.
5. Miron I, Neoplaziile copilului In Miron L, Ingrith Miron (eds)- *Oncologie clinică*, Editura „Egal” Iași Bacău, 2001 : 1056-1217.
6. Miron I, Hemato-oncologie pediatrică. În Miron L. Ingrith Miron (eds) *Chimioterapia cancerului - Principii și practică*. Editura Kolos Group Print & Publishing, Iași 2005 : 784-869.
7. Miron I, Îngrijirea pacientului pediatric cu cancer. Miron L, E. Bild, Ingrith Miron, Șt. Curescu (eds). *Elemente de nursing in cancer*. Editura „ Gr. T. Popa” Iași 2006 : 127-139.
8. Miron I, Neonatologie, UMF Iași, 1995, „Naoplaziile neonatale”, pag. 130-137.
9. Tansanu I, sub redacția, Boli hematologice și oncologice pediatrice pag 309-334 și 336-355 in *Pediatrie vol I*, Curs Universitatea de Medicină și Farmacie Iași, Chisinau 1995.
10. Țurcanu L, Șerban M. *Boala Hodgkin în Hematologia pediatrică*. București : Editura Centrală Industrială de Medicamente și Cosmetice, 1986.

Partea a II-a. NEFROLOGIE

Capitolul 1

METODE DE EXPLORARE A APARATULUI RENO-URINAR

Mihaela Munteanu

Evaluarea funcției renale

Rinichiul este un organ extrem de bine vascularizat, care primește, în orice moment, aproximativ 25 % din debitul cardiac. Fiecare rinichi are aproximativ 1 milion de nefroni, care se dezvoltă la fetus în timp de 35 săptămâni de sarcină. Fiecare nefron constă într-o unitate de filtrare, (glomerul) și un tubul care conduce și modifică compoziție ultrafiltratului glomerular. Astfel, ultrafiltrarea plasmei este elementul primar și esențial în formarea urinei, iar integritatea funcției tubulare este la fel de importantă în modelarea constituției finale a urinei și în păstrarea homeostaziei mediului intern. Funcția renală normală este caracterizată prin trei atribute esențiale : ultrafiltrarea glomerulară, reabsorbția tubulară a solviților filtrați și a apei, secreția tubulară a ionilor organici și anorganici.

În cele ce urmează vor fi prezentate principalele tehnici și teste de laborator folosite pentru evaluarea funcției renale.

Funcția renală poate fi evaluată prin câteva teste de laborator (tabel nr. 1).

Primul pas pentru o asemenea evaluare îl reprezintă o analiză completă a urinei, *incluzând și examinarea sedimentului urinar*. Determinarea ureei serice și a creatininei sunt testele de laborator cele mai utilizate în practică pentru estimarea generală a funcției renale. Cu toată inerenta limită pe care o au, aceste două teste oferă o estimare rezonabilă a ratei de filtrare glomerulară.



TABELUL 1

Teste de laborator utilizate pentru evaluarea funcției renale la copil -

Funcția glomerulară	Funcția tubulară	Funcția hormonală
uree	<i>Metabolismul apei</i>	<i>Eritropoetina</i>
creatinină	Densitate urinară	Hematocrit
Clearance creatinină	Osmolalitate urinară	Nr. eritrocite
	Capacitatea max. de concentrare a urinei	<i>Vitamina D</i>
	<i>Metabolismul acido-bazic</i>	Calciul seric
	pH urinar	Conc serică a
	Excreția acidă titrabilă urinară	1,25-(OH) ₂ D ₃
	Excreția de amoniu urinară	
	Excreția fracționată de bicarbonat	
	nivelul bicarbonatului seric	

Creatinina serică

Creatinina este un produs al creatinei și al metabolismului fosfocreatinei și este sintetizată, predominant, în mușchii scheletici. O minoră contribuție la nivelul seric de creatinină îl reprezintă sinteza de la nivelul ficatului, pancreasului și rinichilor. Creatinina este excretată exclusiv la nivel renal, în principal prin procesul de filtrare glomerulară și nesemnificativ prin secreție tubulară.

Valoarea normală a creatininei serice variază cu vârsta, fiind mică la naștere și crește odată cu sporirea masei musculare (tabel nr.2)

TABELUL 2

Valoarea serică normală a creatininei în funcție de vârstă

Vârsta (ani)	Fete	Băieți
1	0,35 ± 0,05	0,41 ± 0,10
2	0,45 ± 0,07	0,43 ± 0,12
3	0,42 ± 0,08	0,46 ± 0,11
4	0,47 ± 0,12	0,45 ± 0,11
5	0,46 ± 0,11	0,50 ± 0,11
6	0,48 ± 0,11	0,52 ± 0,12
7	0,53 ± 0,12	0,54 ± 0,14
8	0,53 ± 0,11	0,57 ± 0,16
9	0,55 ± 0,11	0,59 ± 0,16

Vârsta (ani)	Fete	Băieți
10	$0,55 \pm 0,13$	$0,61 \pm 0,22$
11	$0,60 \pm 0,13$	$0,62 \pm 0,14$
12	$0,59 \pm 0,13$	$0,65 \pm 0,16$
13	$0,62 \pm 0,14$	$0,68 \pm 0,21$
14	$0,65 \pm 0,13$	$0,72 \pm 0,24$
15	$0,67 \pm 0,22$	$0,76 \pm 0,22$
16	$0,65 \pm 0,15$	$0,74 \pm 0,23$
17	$0,70 \pm 0,20$	$0,80 \pm 0,18$
18-20	$0,72 \pm 0,19$	$0,91 \pm 0,17$

(Schwartz GJ, Haycock GB, Spitzer A, Plasma creatinine and urea concentration in childre : normal value for age and sex. *J Pediatr* 1976 ; 88 : 828)

Calcularea fracției de filtrare glomerulară (GRF) se poate face după mai multe metode. Cea mai folosită în practică este metoda calculării după formula Schwartz :

$$GRF = \frac{k \times T \text{ (cm)}}{S_{Cr}} \text{ (mL/min/1,73m}^2\text{)}$$

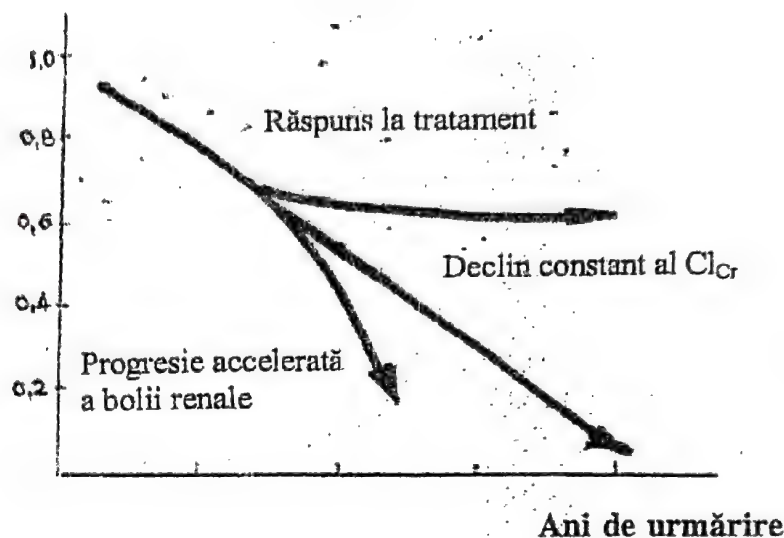
unde k este o constantă de proporționalitate, variabilă cu vârsta (tabel nr.3), T este înălțimea exprimată în cm, S_{Cr} este valoarea creatininei serice, exprimată în mg/dL.

TABELUL 3
Valoarea constantei k utilizată în evaluarea GRF

Grupul de vârstă	Constanta k
0 (nou născut la termen) - 12 luni	0,45
1 -13 ani	0,55
13-21 ani - M	0,7
13-21 ani - F	0,57

Urmărirea raportului $1/S_{Cr}$ la un pacient cu afecțiune renală cronică poate oferi o imagine despre progresia deteriorării funcției renale, în funcție de aspectul curbei obținute (Fig. nr. 1)



$1/S_{Cr}$ 

(după Sullivan LP, Grantham JJ, *Physiology of the kidney*, Philadelphia, Lea & Fibiger, 1982, p. 53)

Fig nr 1. Urmărirea declinului funcției renale utilizând raportul $1/S_{Cr}$

Clearance-ul de creatinină este un bun indicator al GRF dar determinarea acestuia este greoaie, și supusă erorilor. Metoda presupune o corectă colectare a urinei în 24 ore și dozarea corectă a creatininei în urina și ser.

$$Cl_{Cr} (ml/min/1,73m^2) = \frac{U_{Cr} (mg/dL) \times V (mL) \times 1,73}{P_{Cr} (mg/dL) \times 1440 \times SA (m^2)}$$

1440 este timpul în minute în care s-a colecta urina (24ore x 60 minute).

Alte metode de estimare a GRF

Metoda radionucleară. Această metodă, care utilizează un izotop radioactiv, este de un interes în creștere pentru determinarea GRF la copil. Radioizotopii care îndeplinesc criteriile necesare utilizării pentru clearance, accesibili în practică, sunt: ^{99m}Tc -dietylentrîaminepentacetic acid (^{99m}Tc -DTPA), ^{125}I -iothalamate, ^{51}Cr -dietylentrîaminetetraacetic (^{51}Cr -EDTA).

Valori normale ale GRF

Fracția filtrării glomerulare este semnificativ scăzută la nou născut față de copilul mare sau adult. La nou născutul prematur, GRF are o valoare și mai mică decât a nou născutului la termen. Valorile normale ale GRF sunt redată în tabelul nr. 4

TABELUL 4
Valorile normale ale GRF la copil

Vârsta	GRF mL/min/1,73m ²
Naștere	20,8 ± 1,9
1 săpt.	46,6 ± 5,2
3-5 săpt.	60,1 ± 4,6
6-9 săpt.	67,5 ± 6,5
3-6 luni	73,8 ± 7,2
6 luni – 1 an	93,7 ± 14,0
1-2 ani	99,1 ± 18,7
2-5 ani	126,5 ± 24,0
5-15 ani	116,7 ± 20,2

Teste de evaluare a funcției tubulare

Tubii renali exercită o serie de funcții importante care sunt esențiale pentru menținerea unei balanțe normale a lichidelor, electroliților și echilibrul acido-bazic.

Capacitatea de concentrare a urinei

Capacitatea rinichiului de a concentra urina se poate atesta prin determinarea densității specifice a urinei, sau osmolalitatea acesteia.

Osmolalitatea urinară este o metodă mai precisă în aprecierea capacității de concentrare a rinichiului decât determinarea densității urinare. Aceasta din urmă poate fi influențată de prezența unei cantități mari de proteine în urină (așa cum este cazul sindromului nefrotic, de ex). Alte cauze de eroare la determinarea densității specifice le reprezintă glucozuria, unele medicamente, substanțele de contrast.

– *Osmolalitatea urinară* se referă la numărul de molecule active osmotice din soluții aflați într-o unitate de soluție și sunt reprezentați ca mosmol/L apă. Determinarea osmolalității necesită un echipament sofisticat încât nu este de uz curent în practică. Există, însă, o formulă care aproximează acceptabil osmolalitatea :

$$\text{Osmolalitatea urinară} = (\text{densitatea} - 1.000) \times 40.000$$

Capacitatea de concentrare a rinichiului este afectată la pacienții cu insuficiență renală cronică, precum și în boli renale cu afectare primară tubulară și interstițială (pielonefrită, sicklemie, nefrite interstițiale, necroza tubulară acută, nefropatie hipopotasemică, hipercalcemie). Alte situații ce afectează capacitatea de concentrare a

urinei sunt diabetul insipid central (insuficiența secreției de hormon antidiuretic de către hipofiză) sau nefrogenic (tubii renali nu răspund la acțiunea vasopresinei).

– *Densitatea urinară* este definită ca raportul între greutatea unui volum de urină și cea a unui același volum de apă distilată. Astfel aceasta reflectă, indirect, concentrația de solviți din urină.

Termeni :

- izostenuria – densitate constant mai mică de 1010
- hipostenuria – densitate mai mică de 1007

Ca metodă, în practică se foloseau urinometre (urodensitometre), dar acestea necesitau o cantitate mare de urină. În prezent, metodele moderne utilizează instrumente bazate pe măsurarea indicelui de refracție a solviților. Astfel, un indice mare de refracție va corespunde unei densități crescute și invers.

Funcția tubulară de acidifiere

Pacienții cu deficiență a funcției de acidifiere prin defect tubular prezintă o acidoză metabolică hipercloremică specifică, care este asociată cu o „gaură anionică” anormală. La acești pacienți se remarcă un pH urinar neobișnuit de mare ($> 5,5$) în contextul unei acidoze metabolice.

Acidoza metabolică datorată pierderii de bicarbonat la alt nivel decât rinichiul (de ex. intestinul, în diaree) este însoțită de o excreție crescută de amoniu în urină. În defectul tubular de acidifiere a urinei, acest lucru nu este posibil, încât, în ciuda acidozei metabolice hipercloremice, nivelul urinar de amoniu este scăzut. Aprecierea eliminării urinare de amoniu se poate face indirect calculând „gaura anionică” urinară :

$$\text{„gaura anionică”} = U_{Na} + U_K - U_{Cl}$$

În acidoza metabolică sistemică, cantitatea de anioni urinari (clorul) va fi mai mare decât suma cationilor (sodiul + potasiul), astfel încât valoarea finală va fi negativă. Acest lucru nu este posibil în acidozele tubulare, unde valoarea „găurii anionice” este pozitivă, traducând o excreție scăzută de anioni în urină.

Analize de urină

Analizele de urină sunt un ajutor valoros în evaluarea pacienților cu afecțiuni renale. Dincolo de tehnicile de laborator, teste rapide, orientative, au intrat în practica curentă. Acestea utilizează bandetele pentru teste biochimice sau cito-bacteriologice.

Utilizarea microscopului cu contrast de fază a început să fie tot mai largă pentru aprecierea morfologiei și volumului hematiilor în unele situații de hematurie neîncadrate.

Recoltarea urinei

Indiferent de tipul de analiză ce se intenționează, urina este bine să se recolteze după toaleta organelor genitale externe.

Recoltarea întâmpină dificultăți la pacientul care nu colaborează – sugar și copil mic. La această categorie de pacienți, recoltarea urinei impune utilizarea unor dispozitive colectoare.

– Pentru analize bacteriologice, urina trebuie colectată steril. Tehnica presupune, inițial, toaleta riguroasă a organelor genitale externe, cu apă și săpun: la fete sensul va fi din față în spate, spre perineu, iar la băieți, se va face, pe cât posibil, decalotarea glandului. O igienă defectuoasă duce la contaminarea probei și rezultatul va fi eronat. Specimenul de urină va fi recoltat într-un recipient steril, din jetul mijlociu. Acest lucru este valabil pentru copilul mare, care colaborează. Pentru sugari, cel mai frecvent se folosesc pungi speciale, cu adeziv.

Puncția suprapubiană este o metoda mai invazivă, rezervată nou născuților și sugarilor până la 2 luni. Se practică numai de către medic.

Cateterismul vezical se acceptă numai în unele situații speciale.

Analize biochimice

- pH-ul urinar – se determină pe urină proaspătă, cu bandete indicatoare sau cu pH-metru
- proteinuria – este un indicator important pentru afecțiunile parenchimotoase. De regulă, determinarea calitativă la sumarul de urină, va trebui urmată de determinarea cantitativă, în toată urina colectată în 24 ore.
- hematuria – este o manifestare comună a multor afecțiuni renale. Identificarea hematiilor dismorfe, la examinarea cu microscopul cu contrast de fază, poate face distincția între hematuria glomerulară față de cea nonglomerulară.
- glucoza (glucozuria) – prezentă în diabetul zaharat, defect de reabsorbție a glucozei în tubul renal proximal (sindrom Fanconi), intoxicații cu metale grele, nefrite interstițiale.

Examinarea microscopică

Apreciază sedimentul urinar, celulele, cilindrii și cristalele prezente în urină. Aspectul acestor cristale este specific, identificarea lor fiind de folos, uneori, în diagnosticul litiazelor.

Explorarea radiologică a tractului urinar

Investigarea imagistică a rinichiului, în special ultrașonografia renală (ecografia) și explorarea radioizotopică, este frecvent utilizată în practică nefrologică pediatrică. Tehnicile radiologice convenționale, cu sau fără substanță de contrast, vor fi utilizate în cazuri selectate.

Tehnici convenționale

Uretrocistografia micțională retrogradă

Utilizează substanță de contrast, introdusă în vezica urinară prin cateterizarea aseptică a uretrei. Substanța de contrast, încălzită al 37°C, se introduce prin perfuzie, folosind gravitația, cu recipientul ridicat la aproximativ 1 m de planul mesei radiologice. Volumul aproximativ care se va infuza se poate calcula după formula :

$$V \text{ (mL)} = 30 [\text{vârsta (ani)}] + 2$$

Metoda oferă informații despre conturul vezical, prezența refluxului vezico-ureteral, și anatomia uretrei.

Indicațiile uretrocistografiei micționale sunt : tulburări ale jetului urinar la băieți, infecții urinare la sugari sau recidivante la copilul sub 5 ani, descoperirea fortuită a unor anomalii ecografice renale (dilații pielocaliceale, uretrale, etc).

Complicațiile uretrocistografiei sunt : infecția retrogradă, perforația vezicii, răspuns vagal, cistită chimică.

Contraindicațiile uretrocistografiei se referă la infecția urinară acută.

Urografia intravenoasă

Are indicații limitate, deoarece prezintă riscuri de reacții anafilactice la substanța de contrast iodată și presupune un grad mai mare de iradiere. Oferă informații despre anatomia rinichiului și a sistemului colector. Tehnic se realizează prin injectare intravenoasă a substanței de contrast, iar radiografiile se efectuează seriat, înainte de injectare (pe gol) și la intervale de 5, 10, 15, 30 minute. Timpul de explorare se poate prelungi la 1, 2 sau 24 ore, în cazul în care nu se obține opacifierea unuia dintre rinichi. În primele 5 minute se va obține vizualizarea sistemului colector renal, iar la 15 minute vor fi vizualizate ureterele și vezica urinară.

Contraindicațiile urografiei intravenoase sunt : alergii cunoscute la substanțe iodate, afectarea funcției renale (fiziologic, la nou născut, sau dobândită prin diferite afecțiuni).

Ultrasonografia renală

Este cea mai larg utilizată metodă de explorare imagistică renală, deoarece se poate practica indiferent de starea pacientului și de gradul de afectarea a funcției renale. De asemenea, este utilizată pentru reperajul necesar biopsiei renale. Este metoda de elecție pentru diagnosticul calculilor renali (inclusiv a celor radiotransparenți). De asemenea, poate identifica dilatații ale sistemului colector urinar, anomalii structurale ale parenchimului renal (tumori, nefrocalcinoză, etc)

Explorarea radioizotopică renală.

Evaluare tractului urinar prin tehnici radionucleare poate furniza informații atât despre funcționalitate cât și despre morfologie. Tehnica este relativ noninvazivă, nu expune la radiații, nu necesită pregătire specială (ca în cazul radiologiei clasice), reacțiile alergice sunt extrem de rare, interpretarea rezultatelor nu este influențată de corpi străini (drenuri, etc). Aceste aspecte au drept consecință utilizarea pe scară tot mai largă a metodelor radioizotopice în nefrologia pediatrică.

Indicațiile principale sunt :

- Evaluarea funcției renale
- Evaluarea și îngrijirea : infecției urinare, malformațiilor (ex hidronefroză), transplantul renal
- Detectarea refluxului vezicoureteral

Radiofarmaceuticele utilizate în explorarea renală au indicație precisă, furnizând o anume informație diagnostică și leagă un izotop radioactiv, cel mai adesea ^{99m}Tc și mult mai rar ^{131}I .

^{99m}Tc -DTPA (acid diethylenetriamin pentaacetic) este filtrat primar de către glomerul. Astfel, imaginile precoce vor furniza informații despre fluxul sanguin renal, iar imaginile captate între 1 și 3 minute vor furniza informații despre filtrarea glomerulară pentru fiecare rinichi. DTPA este folosit pentru a determina rata filtrării glomerulare (GRF); eventuala etiologie renovasculară a HTA, realizează o renograma cu diuretic la pacienții cu hidronefroză, evaluează funcție renală posttransplant. (fig.nr.2)

^{99m}Tc -DMSA (acid dimercaptosuccinic) se leagă de celulele corticale și este excretat în urină doar într-un procent foarte mic. Acest lucru îl face a fi un excelent agent pentru evaluarea parenchimului renal fără a interfera cu activitatea pelvicaliceală. Imaginile obținute pot identifica mici leziuni corticale cum sunt cele din pielonefrita acută (utilizare mai rară), cicatrici corticale, mase renale sau infarct renal. (fig.nr.3)



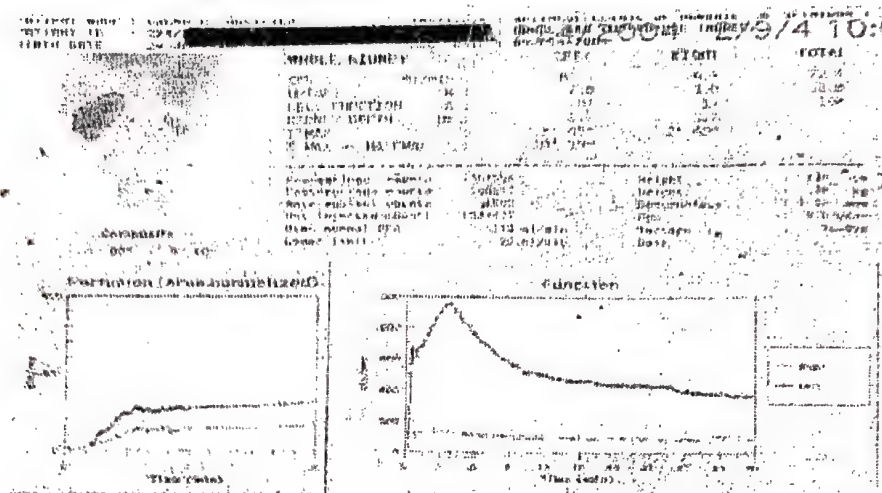


Fig.nr. 2. Evaluarea GRF folosind DTPA

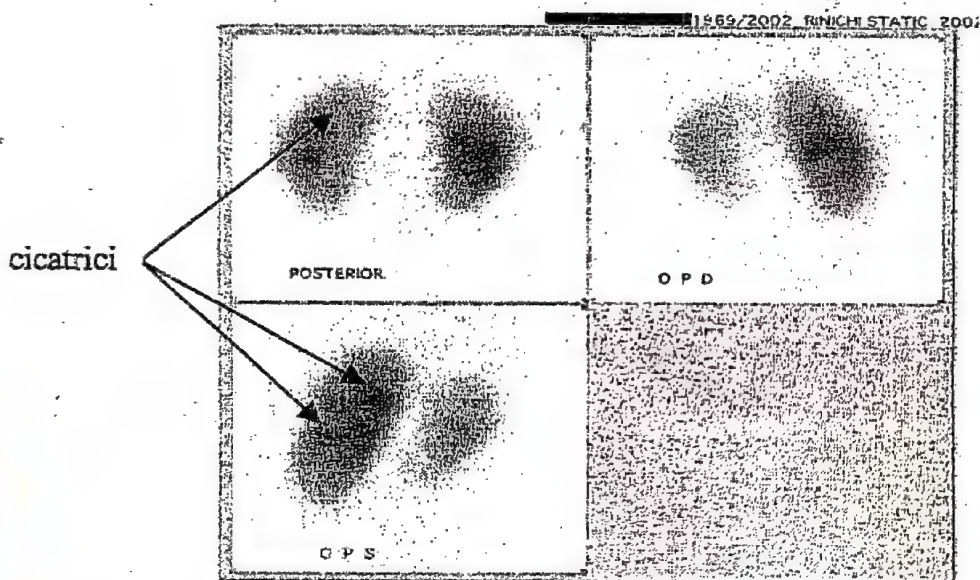


Fig.nr. 3. Aprecierea prezenței de cicatrici corticale folosind DMSA

^{99m}Tc -GHA (glucoheptonat) combină caracteristicile DMSA și DTPA. GHA este epurat prin combinarea dintre filtrarea glomerulară și secreția tubulară, oferind o imagine destul de bună a sistemului colector, ureterelor și vezicii. În plus, aproximativ 20% din doza administrată rămâne legată de celulele corticale, oferind imagini tardive despre calitatea corticalei renale.

^{131}I -orthoiodohipurat (OIH) este un agent primar tubular. Este, de regulă, folosit pentru explorări la adult.

^{99m}Tc -MAG 3 (mercaptoacetyltriglycine) este un radiofarmaceutic mai nou, care este epurat prin secreție tubulară. Combină proprietățile fizice ale ^{99m}Tc cu cele biologice ale OIH. Este folosit mai ales pentru renografia cu diuretic, în locul DTPA. Este, de asemenea, cel mai bun agent pentru evaluarea funcției rinichiului transplantat și pentru explorarea pacienților cu hipertensiune.

Investigarea histopatologică a rinichiului

Puncția biopsie renală (PBR) se practică în vederea recoltării unui mic fragment de parenchim renal ce va fi examinat microscopic în microscopia optică, imunfluorescență și microscopie electronică. Tehnica propriu-zisă utilizează un ac special de recoltă și presupune ghidaj imagistic, cel mai frecvent utilizat fiind ghidajul ecografic. Indicațiile PBR sunt :

- Indicații bine stabilite :
 - sindromul nefrotic corticorezistent/corticodependent
 - glomerulonefrite rapid progresiv
 - glomerulonefrite acute atipice sau nonrezolutive
 - suspiciune de nefrită tubulointerstițială acută
 - glomerulonefrite din cadrul bolilor de sistem (LES, purpură Henoch-Schönlein, alte vasculite, boala Fabrey etc)
 - hematurie persistentă/recurentă
 - proteinurie persistentă nonortostatică
 - rejet de grefă renală
 - Indicații relative
 - insuficiența renală cronică de etiologie neprecizată
 - insuficiența renală acută nedatorată bolilor glomerulare sau tubulointerstițiale
 - evaluarea răspunsului la terapie
- Practicarea PBR se face după informarea și acceptul familiei, în scris, manevra fiind grevată de o serie de posibile complicații, cum ar fi : hematuria macroscopică, hematom perirenal, fistulă arterio-venoasă. Decesul sau necesitatea imperioasă a nefrectomiei sunt f rare (0,05-2 %). PBR nu se va indica în cazul tulburărilor de coagulare, chisturi renale, tumori, HTA (decât după normalizarea valorilor tensionale).
- Imunfluorescența. Are un aport esențial în identificarea unor tipuri de glomerulonefrite, mare parte dintre acestea fiind consecința unui proces imun. Se utilizează imunoglobuline (IgA, IgG, IgM), complement, fibrinogen, marcate cu tiocianat de fluoresceină. Fragmentul de parenchim trebuie să fie rapid congelat și secționat la criotom, după care se tratează cu substanțele amintite. Examinarea se efectuează la microscop cu lumină ultravioletă.
 - Microscopia electronică. Tehnica presupune fixarea imediată a fragmentului (succesiv în glutaraldehidă și osmium tetraoxid) pentru ca țesutul să rămână metabolic activ, până a interveni autoliza. Metoda nu este indispensabilă pentru diagnosticul a majorității glomerulopatiilor, dar sunt unele afecțiuni care nu pot fi precizate decât în microscopie electronică (de ex, boala membranelor subțiri).

Capitolul 2

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ (HTA) LA COPIL

O. Brumariu, Cristina Gavrilovici

Hipertensiunea arterială (HTA) este o afecțiune cu impact social deosebit. Valorile HTA medie și moderată constituie un risc major pentru dezvoltarea aterosclerozei, cu consecințele sale deosebit de grave, bolile cardiovasculare și accidentele vasculare cerebrale. Această observație impune medicului de familie diagnosticare precoce și urmărirea formelor de HTA severă, precum și identificarea copiilor cu risc pentru HTA și aplicarea măsurilor profilactice.

Definiția HTA

HTA își are originea în copilărie.

Valoarea normală maxim admisă a tensiunii arteriale (TA) la adult este 130/80 mm Hg sau chiar mai mică. Aceste valori au fost stabilite în urma studiilor epidemiologice evolutive care au demonstrat că valori mai mari ale TA pot produce în timp leziuni terminale de organ (hipertrofie ventriculară stângă – HVS).

Valorile normale la copil sunt dificil de stabilit. Pentru definirea valorilor normale ale TA trebuie aplicate aceleași principii de urmărire în timp a afectării cordului. Raportul Task Force asupra HTA la copil și adolescent din 1987 este sursa de referință privind valorile normale la aceste vârste. Raportul prezintă astfel curbele și percentiliile TA în funcție de vârstă (1-18 ani), sex, ajustate pentru talie. Valorile sub percentilul 90 sunt considerate normale. Valorile cuprinse între percentiliile 90-95 sunt încadrate în TA înaltă, și medicul este deja obligat să urmărească factorii de risc (vezi mai jos). Numai valorile superioare percentilului 95 sunt considerate patologice, situație în care este indicată repetarea măsurărilor.

Prevalența HTA este de aproximativ 1% la copii și adolescenți în Raportul Task Force. Sorof raportează prevalența HTA în studiile sale de 7% (după trei măsurători).

În practică se poate utiliza formula $2x + 80$ pentru evaluarea TA sistolice (TAS) (x = vârsta în ani).

Tehnica măsurării tensiunii arteriale

Metodele de măsurare ale TA la copil sunt cele clasice, dar trebuie precizat că metoda ascultatorie este dificil de aplicat la copilul mic și la sugar datorită anxietății și a lipsei de cooperare. Din aceste motive, metodele automate se utilizează cu mai mult succes la aceste grupe de vârstă.

După vârsta de 3 ani, TA trebuie măsurată anual. Valorile de referință au fost stabilite prin metode ascultatorii cu sfigmomanometru. Convențional, este bine ca măsurătorile să fie efectuate cu asemenea aparate. Acuratețea măsurătorilor este asigurată și de o manșetă apliată la nivelul brațului în mod corespunzător și care să acopere 2/3 din lungimea lui. Utilizarea unor manșete necorespunzătoare poate furniza valori false.

Valorile TA variază și în funcție de poziția culcată sau șezândă a pacientului.

Studiile epidemiologice au stabilit că sunetul 5 Korotkoff trebuie apreciat pentru stabilirea TAD la copil. Metoda oscilometrică și de măsurare ambulatorie continuă necesită aparatură specială și protocoale care sunt dificil de validat. Tabelele recente furnizate de National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1991) stabilesc următoarele valori pentru TAS și TAD la băieți și fete pentru percentilul 95 în funcție de vârstă și talie.

HTA este definită de o valoare tensională care depășește percentilul 95 pentru vârsta respectivă în corelație cu talia. Acest diagnostic trebuie susținut numai după trei măsurători separate și consecutive la care valorile se mențin patologice.

Deoarece diferența dintre percentilul 95 și alții superiori este foarte mică, măsurarea tensiunii arteriale la copil devine o tehnică precisă în care examinatorul trebuie să precizeze atent valoarea obținută. În practică o valoare superioară cu 10 mm Hg percentilului 95 (P95) este încadrabilă în HTA de graniță. Valorile ce depășesc cu 10-30 mm Hg P 95 sunt încadrabile în HTA medie iar obținerea unor valori mai mari de 30 mm Hg peste P95 sunt valori amenințătoare care necesită tratament rapid. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) consideră că valorile tensionale mai mari cu 5 mm Hg decât P95 sunt încadrabile în stadiul 1 de HTA (P99). Aceste valori permit evaluarea cazului înainte de inițierea tratamentului. Depășirea valorii P 99 cu 5 mm Hg ($P95 + 10$) încadrează HTA în stadiul 2, ceea ce presupune inițierea rapidă a tratamentului. Pacienții simptomatici încadrați în stadiul 2 necesită consultul expertului pediatric în HTA.

HTA primară și evaluarea pentru comorbidități

Valoarea înaltă a TA la copil este considerată un risc pentru dezvoltarea HTA la vârsta adultului tânăr. De mult timp, s-a demonstrat că valoarea TA a unui copil se menține în același percentil în anii următori (tracking). Astfel, riscul de a dezvolta HTA la vârsta adultă este de 2,4 ori mai mare dacă TAS a copilului este în percentilul 90. Deși acest fenomen este descris, totuși există o variabilitate considerabilă în evoluția TA. Este dificil de a preciza care copil cu valori tensionale înalte va dezvolta HTA după câțiva ani. Dacă se urmărește coeficientul de corelație al valorii TA cu vârsta, acesta este foarte slab până la vârsta de 7 ani. Începe să aibă însă o valoare mai mare după această vârstă. Valoarea predictivă a TA înalte găsită în copilărie a fost demonstrată de unele studii longitudinale de referință (Muscatine, Bogalusa Heart Study). Astfel, în ultimul studiu citat Shear, demonstrează că după vârsta de 8 ani, o singură înregistrare poate avea o valoare predictivă de 41,4% pentru TAS și respectiv 34,4% pentru TAD. Dacă sunt trei măsurători consecutive spațiate și înregistrările se mențin în percentilii superiori, această valoare predictivă crește la 68% și respectiv 62%.

Care dintre acești copii cu TA înaltă prezintă riscul de a dezvolta o HTA în anii următori? Este posibil o identificare a grupei de risc a viitorilor hipertensivi încă de la vârsta copilăriei?

În fața unui caz cu valori înalte ale TA sau chiar HTA stadiul 1, medicul este obligat a urmări factorii de risc cardiovasculari ai acestui copil (tabelul 1)

TABELUL 1

Principalii factori de risc cardiovasculari pentru HTA înaltă la copil

- Factori genetici
- Obezitatea
- Influența greutății la naștere și factorii perinatali
- Influența dietei și a mediului înconjurător
- Stress-ul

1. Factorii genetici

HTA este o afecțiune complexă, influențată atât de factori genetici cât și de cei din mediul înconjurător. Istoric, au fost enunțate două idei asupra transmiterii HTA. Platt a susținut maniera simplă a transmiterii autosomal dominante. George Pickerink a demonstrat inexactitatea acestei teorii, sugerând că HTA este determinată de mai

multe gene. Ward (1997) demonstrează că doar 30-40% din populația generală prezintă argumente pentru transmiterea genetică. Este cunoscută agregarea familială a HTA. Studiile pe copii adoptați au demonstrat corelația semnificativă între TA a copiilor și a părinților naturali și mai puțin cu părinții adoptivi, pledând pentru influența mai mare a factorilor genetici.

Cu toate eforturile depuse în ultimele decade, bazele genetice ale HTA nu sunt încă elucidate. Se consideră la ora actuală, că există un număr de gene considerate a fi implicate în producerea HTA: gena angiotensinogenului, polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei, gena receptorului beta 2 adrenergic. Totuși nu este stabilit mecanismul prin care variabilitatea acestor gene poate produce HTA.

Există studii care demonstrează că la unele persoane TA înaltă este consecința interacțiunii mai multor variante genetice. De asemenea este posibil ca variantele genetice să indice o creștere a susceptibilității individului la factorii de mediu. Ceea ce este sigur, rămâne clar că explicarea HTA numai pe baze genetice este la început. Sunt necesare noi cercetări în domeniu.

2. Obezitatea

Relația dintre obezitate și HTA este recunoscută de mult timp în studiul Framingham (1967). În studiul Bogalusa a fost demonstrat riscul crescut de dezvoltarea a HTA la copii supraponderali față de cei cu greutate normală. Sorof a demonstrat prevalența de trei ori mai mare a HTA la copii obezi comparativ cu cei non obezi comparativ.

Mecanismul prin care obezitatea cauzează HTA rămâne incomplet elucidat. Obezitatea prezintă două anomalii hormonale:

- hiperinsulinismul, care este consecința rezistenței periferice la insulină
- hiperleptinemia, ca o consecință a creșterii masei țesutului adipos.

Ambele anomalii hormonale participă la producerea HTA. Hiperinsulinismul favorizează resorbția crescută de Na la nivelul rinichiului, producând o creștere a volumului circulant și implicit la creșterea valorilor TA. Acest efect dispare odată cu revenirea la normal a greutății. Al doilea mecanism prin care hiperinsulinemia poate produce HTA este efectul ei asupra structurii și funcției vasculare. Efectul vasodilatator al insulinei observat la normoponderali este contracarat la hipertensivi prin vasoconstricția mediată de hiperactivitatea sistemului nervos simpatic.

Mai mult, insulina stimulează proliferarea musculaturii vasculare netede determinând rezistența vasculară periferică.

Leptina este produsă la nivelul adipocitului. Ea este un hormon peptidic encodat la nivelul cromosomului 7. Leptina traversează bariera hematoencefalică și se leagă de receptorii hipotalamici determinând prin hormonul stimulator al melanocitului scăderea apetitului. Când nivelul leptinei scade în situații de deficiență a hormonului

sau în pierderi în greutate, se produce pe caleă neuropeptidului Y o creștere a apetitului, ceea ce duce la creșterea țesutului adipos.

La indivizii obezi hipertensivi s-au remarcat niveluri crescute de leptină. Aceste niveluri demonstrează un defect al răspunsului hipotalamic și se corelează strâns cu valoarea TA și ritmul cardiac. Nivelurile crescute ale leptinei pot determina o creștere a activității sistemului nervos simpatic.

La nivel renal, leptina favorizează creșterea producției de collagen IV și I, de celulele endoteliale și respectiv mesangiale. Aceasta este o ipoteză care explică creșterea matrixului contribuind la producerea glomerulosclerozei segmentale și focale observate în obezitate.

S-a remarcat că obezitatea se asociază cu o multitudine de factori de risc cardiovasculari tradiționali și non tradiționali. Acești factori de risc sunt întruniți sub denumirea de sindrom metabolic. Acest sindrom include pe lângă obezitate și HTA, dislipidemie, hiperinsulinism, rezistență la insulină, microalbuminurie, hepatită cronică non alcoolică, inflamație. Datorită multitudinii acestor factori, definirea lui este dificilă. Situația se complică când se discută prevalența sindromului metabolic la copil și adult deoarece criteriile aplicate sunt diferite, iar studiile longitudinale devin dificil de efectuat.

Sindromul metabolic la copil a fost definit prin prezența a cel puțin trei criterii din următoarele 5 :

- trigliceride $> 1,1$ mmol/l
- HDL $< 1,3$ mmoli/l
- Glucoza a jeune $> 6,1$ mmoli/l,
- circumferința abdominală $> P 90$ pentru sex și vârstă
- TA $> P 90$ pentru vârstă, sex și talie

Acest sindrom poate selecta o populație cu risc înalt de a dezvolta în viitor boli cardiovasculare și diabet de tip 2. prevalența acestui sindrom la copil este apreciată între 4-11,5%. Studii recente au corelat riscul cardiovascular cu factorii de risc netradiționali : prezența markerilor de inflamația (CRP), amiloidul A seric și interleukin 6, adiponectina și leptina.

S-a considerat recent că factorii de risc cheie pentru viitoarele boli cardiovasculare rămân obezitatea viscerală și rezistența la insulină.

Asocierea între indicele masei corporale (IMC), TAS, TAD crescute și existența plăcilor de aterom pe coronare și aortă a fost subliniată în studiul Bogalusa (1982). Ulterior tomografia computerizată cu flux de electroni a depistat mai frecvent la populația cu IMC crescut prezența calcificărilor coronariene. În 2002 Sorof atrage atenția asupra corelației pozitive între IMC și masa ventricolului stâng.

3: Influența greutății la naștere și a factorilor perinatali asupra HTA-primare

Ipoteza unei „origini fetale” a HTA a fost sprijinită de existența unor studii epidemiologice care ar explica faptul că nou născuții cu greutate mică la naștere pot dezvolta ulterior HTA. Autorii consideră că malnutriția intrauterină induce un număr mic de nefroni, ceea ce explică apariția ulterioară a HTA.

De asemenea s-a făcut corelația între obiceiul fumatului în timpul sarcinii sau a alimentației copilului și prezența ulterioară a HTA.

Desigur că există controverse, furnizate de alte studii epidemiologice care au corelat HTA de la adult cu vârsta gestațională la naștere, sau cu creșterea copilului.

4. Activitatea sistemului nervos simpatic în HTA primară

Activitatea sistemului nervos simpatic (SNS) influențează hemodinamica renală, absorbția apei și a electroliților precum și eliberarea de hormoni. Intervenția acestui sistem pare a fi printre primele mecanisme care produc creșterea tensiunii arteriale la indivizii tineri. Studiul de la Bogalusa a demonstrat că ritmul cardiac corelează direct cu tensiunea arterială. Această caracteristică a fost observată și la copilul obez cu HTA primară. La ora actuală tahicardia este considerată un factor de risc cardiovascular. Studii recente au arătat că adolescenții hipertensivi au o creștere semnificativă a ritmului cardiac la stress față de cei normali. Măsurarea catecolaminelor plasmatiche demonstrează că atât copilul cât și adolescentul cu HTA primară prezintă niveluri mai crescute de noradrenalină față de cei normotensivi. Mai mult, s-au observat unele anomalii ale SNS la copiii normotensivi proveniți din părinți hipertensivi, ceea ce demonstrează că această hiperexcitabilitate simpatică este influențată de factori genetici. Frohlich descrie la adultul tânăr sindromul beta adrenergic caracterizat prin HTA limită, rezistența vasculară și tahicardie. O formă asemănătoare a fost descrisă la copilul puber de către Gorlin.

Măsurătorile efectuate la copii în cabinetele medicale au permis descrierea unei entități denumită HTA de halate albe. Acești copii au prezentat valori normale ale TA dacă măsurătorile au fost efectuate la domiciliu.

Copiii cu HTA de halate albe sunt anxioși și prezintă o tahicardie medie la repaus în timpul zilei. Deși nu există date asupra unei activări ale sistemului nervos vegetativ, totuși nu poate fi exclusă o asemenea intervenție. Această formă de HTA reprezintă un stadiu prehipertensiv și urmărirea în timp a acestor copii a dus la observația că ei prezintă o creștere a indexului masei ventricolului stâng și accidente vasculare mai frecvente decât la persoanele normotensive. Aceste observații atrag atenția asupra monitorizării acestor copii.

HTA mascată este o formă de HTA care se caracterizează prin valori crescute depistate prin măsurarea prin metoda ambulatorie, și valori normale găsite în măsurătorile efectuate la cabinetul medical. Această formă se pare că este mai frecventă la băieți decât la fete. La fel ca și la forma precedentă monitorizarea acestor pacienți a demonstrat riscul cardiovascular crescut prin observarea instalării în timp a hipertrofiei ventricolului stâng și a fenomenelor de ateroscleroză carotidiană.

5. Influența factorilor de mediu și dietetici în HTA

Unele componente alimentare sunt considerate a contribui la producerea HTA. Cele mai des implicate sunt sodiul și potasiul. Lucrările lui Dahl au demonstrat că populațiile cu un regim dietetic bogat în sodiu prezintă o incidență crescută a HTA și invers. Mai mult, studiile și experiența zilnică au demonstrat că reducerea sodiului alimentar reduce valoarea TA.

Influența dietei asupra TA deși apare a fi prezentă în studiile populaționale este dificil a fi regăsită pe plan individual deoarece unii indivizi au sensibilitate crescută la sare și alții nu. Mecanismele responsabile de această sensibilitate la sare diferă de la un individ la altul. După cum s-a văzut mai sus, la obezii hipertensivi sensibilitatea la sare este determinată de rezistența la insulină pe când la hipertensivi cu masa nefronică redusă sensibilitatea la sare pare a fi un mecanism compensator al natriurezei.

Rolul potasiului pare a fi preventiv pentru HTA. O dietă săracă în sare și grăsimi saturate cu un aport de calciu și potasiu, pare a fi capabilă să reducă substanțial valoarea TA la adulții hipertensivi.

Un alt factor de mediu care joacă un rol în producerea HTA este stress-ul. Mecanismul de inițiere a HTA este prin activarea SNS. Reacția individului la stress poate fi uneori particulară prin creșterea aportului caloric și producerea obezității. Astfel, explicarea producerii HTA în asemenea cazuri este mai dificilă, intervenind mecanismele descrise mai sus.

După trecerea în revistă a acestor factori de risc se poate afirma că HTA limită întâlnită la un adolescent poate exprima potențialul acelui pacient de a dezvolta în anii următori o HTA reală. Acest potențial este cu atât mai mare cu cât numărul factorilor de risc este mai crescut la același individ.

Urmărind factorii descriși se remarcă posibilitatea de a-i încadra în două mari categorii: factori genetici și factori legați de mediul înconjurător. Aceștia din urmă pot constitui ținta unor programe naționale de prevenire a HTA (combaterea sedentarismului, corectarea regimului alimentar, a obezității, a stress-ului, etc). Identificarea precoce a acestor factori de risc și tratamentul lor efectiv la vârsta pediatrică poate scădea numărul complicațiilor observate la adulții hipertensivi.

Evaluarea hipertensiunii arteriale la copil

Evaluarea hipertensiunii arteriale (HTA) la copil trebuie să țină seama de vârsta pacientului, de aspectul tranzitoriu sau permanent al HTA, precum și severitatea ei. Nu în ultimul rând medicul trebuie să stabilească dacă este în fața unei HTA secundară sau esențială.

Cele mai importante cauze de HTA în funcție de vârstă, sunt următoarele :

- a) Nou născut :
 - HTA reno-vasculară (tromboză sau embolie a arterei renale după cateterismul arterei ombilicale, tromboza venei renale)
 - Coarctația de aortă
 - Displazia bronho-pulmonară
 - Boala Kawasaki
- b) Sugar și copilul mic
 - HTA reno-parenchimatoasă
 - HTA reno-vasculară
 - Coarctația de aortă
 - Cauze endocrine
 - Medicatie cu efect hipertensiv secundar (corticosteroizi, albuterol, efedrina)
- c) Copil mare și adolescent
 - HTA reno-parenchimatoasă
 - HTA reno-vasculară
 - Cauze endocrine
 - HTA esențială
 - „White coat hypertension”
 - Abuzul de droguri (amfetamine, cocaină, cafeină).

Trebuie menționat că la sugar și copilul mic HTA este de regulă secundară și susținută. La copilul mare și adolescent trebuie luată în discuție și HTA esențială cu formele ei particulare : HTA de halate albe și HTA mascată.

Caracteristicile HTA esențiale la copilul mare și adolescent sunt următoarele :

- valori de graniță ale HTA
- asocierea frecventă a altor factori de risc : obezitate, antecedente familiale de HTA sau de accidente cardiovasculare majore

În anumite împrejurări HTA poate fi tranzitorie. Dacă HTA a fost înregistrată în timpul plânsului, a mișcărilor agitate sau la un copil anxios, atunci măsurătorile

trebuie repetate de mai multe ori, de preferință în momente de calm, în zilele și chiar săptămânile următoare. În mod normal dacă pacientul nu este hipertensiv valorile TA se normalizează. Dacă se suspectează o HTA de halate albe este necesară monitorizarea ambulatorie a TA (ABPM).

Dacă monitorizările repetate permit încadrarea valorilor TA în cadrul HTA, obligatoriu medicul trebuie să evalueze severitatea și durata HTA.

Dacă valorile HTA sunt medii sau moderate se poate face o evaluare a diagnosticului înainte de începerea tratamentului. Dacă semnele clinice indică o hipertensiune cu valori amenințătoare, controlul medicamentos al HTA este obligatoriu înainte de evaluarea diagnosticului.

HTA tranzitorie trebuie urmărită pentru a se putea fixa modelul evolutiv.

HTA episodică este cel mai bine investigată în momentul atacului și nu în perioada dintre episoade.

HTA acută este cel mai adesea secundară.

HTA secundară

Un vechi dicton spune că fiecare individ are „vârsta arterelor sale”. Copiii având elasticitatea arterială nealterată nu prezintă o simptomatologie care să atragă atenția medicului decât în 10-15% cazuri. În restul de 80% cazuri, HTA este descoperită numai prin măsurarea ei în timpul examenului clinic.

Copilul acuză în timpul episodului hipertensiv cefalee, tulburări de vedere, epistaxis, dureri toracice.

Encefalopatia hipertensivă este diagnosticată doar la 5% din cazuri. Ea se caracterizează prin creșterea rapidă a TA la valori amenințătoare. Cefaleea este occipitală, cu generalizare rapidă. Copilul prezintă greață, vărsături, tulburări vizuale și auditive. Se descrie prezența hemianopsiei sau a amaurozei.

Pot apare tulburări neurologice grave cum sunt hemiparezele, convulsiile, urmate de comă. Frecvent se poate instala și o insuficiență cardiacă congestivă.

1. HTA de origine renală

Este cauza cea mai frecventă de HTA la copil. HTA permanentă de cauză renală poate fi generată de :

- afecțiuni ale parenchimului renal (HTA reno-parenchimatoasă) : glomerulonefrite, pielonefrite, boala polichistică, uropatia obstructivă și HTA post-transplant.
- stenozi ale arterelor renale (HTA reno-vasculară) : pot fi produse de modificări intrinseci ale calibrului vascular (displazia fibromusculară, hiperplazia mediei, vasculitele, stenozele arteriale post-transplant) sau ca urmare a unor compresii extinse pe artera renală (neurofibromatoză Recklinhausen)

A. HTA reno-parenchimatoasă

Este prima cauză a HTA renale. O mare varietate de afecțiuni glomerulare, tubulare sau interstițiale pot genera HTA la copil și adolescent.

Evaluarea cuprinde acumularea datelor anamnestice (istoric, antecedente heredo-colaterale și personale), ale examenului fizic precum și obținerea unor date de laborator obișnuite (hemoleucogramă, teste inflamatorii, retenție azotată, examenul urinei, ecografia renală și investigații radiologice comune, uretrocistografia și uneori urografia).

a) **nefropatiile acute** se caracterizează prin prezența sindromului nefritic în care HTA ocupă un loc cardinal. În acest context HTA se produce brutal și poate fi rău suportată de copil putând apărea semnele neurologice sau de cedare a ventricolului stâng.

Examenul de laborator vor evidenția prezența inflamației, a retenției azotate (creșterea valorilor ureei și creatininei) precum și o scădere a valorilor complementului seric, în special fracția C₃. Examenul de urină va indica prezența hematuriei și a proteinuriei.

De reținut este faptul că această instalare rapidă a HTA poate fi întâlnită și în nefritele rapid progresive.

b) **nefropatiile cronice**. Prezența HTA în aceste afecțiuni este variabilă. Ea poate fi absentă sau să apară din contra, cu mult timp înaintea insuficienței renale. Ea este mai puțin întâlnită în nefropatiile interstițiale din cauza pierderilor cronice de sare.

Datele de laborator pot indica prezența hematuriei și a proteinuriei. Prezența leucocituriei poate indica o nefrită interstițială.

Examenul fizic poate releva prezența semnelor sistemice sugestive pentru vasculitele sistemice ale copilului: rashul malar, erupții purpurice, sindromul articular, durerile abdominale.

În asemenea situații diagnosticul poate fi precizat prin extinderea investigațiilor de laborator. Scăderea nivelului complementului seric, prezența anticorpilor antinucleari sau anti ADN dublu catenar și a anticorpilor anticitoplasmatici a neutrofilului pot aduce date importante pentru diagnosticul de LES. Căutarea altor leziuni înafara celor renale devine obligatorie în această fază atât pentru conturarea mai bună a diagnosticului cât și pentru monitorizarea tratamentului. Examenul radiologic toracic va aduce date privind prezența serozitelor (pericardită, pleurezie). Ecocardiografia va releva eventual leziuni valvulare verucoase (endocardită Libman Sacks) care corelează strâns cu prezența sindromului antifosfolipidic. Testele de citoliză hepatică pot atrage atenția asupra unei hepatite autoimune. Puncția biosie renală poate aduce date importante pentru diagnostic prin utilizarea microscopiei optice, a imunfluorescenței și a microscopiei electronice. Aceste date pot fi de un real ajutor în stabilirea exactă a diagnosticului și a schemei de tratament.

c) **Sindromul hemolitic și uremic** se caracterizează prin HTA severă, asociată rapid cu semnele de insuficiență renală acută precum și cu cele ale unei coagulopatii de consum. Prezența unei anemii hemolitice microangiopatice cu schizocite pe frotiu și o insuficiență renală instalate brusc, în plină sănătate, sau la sfârșitul unui episod diareic, pot fi elemente sugestive pentru diagnostic.

d) HTA asociată **anomaliilor renale congenitale** poate fi primul semn al bolii întâlnite la copil. Screening-ul ecografic antenatal și postnatal ar putea îmbunătăți diagnosticarea precoce a malformațiilor renale. Deoarece aceste investigații sunt cu totul sporadice la noi în țară medicul ar trebui să ia în considerație acest diagnostic la orice infecție urinară recidivantă febrilă la copilul mic și sugar precum și în cazurile de febră nedeterminată. Practicarea ecografiei și cistografiei retrograde ajută la punerea diagnosticului și la stabilirea gradului de reflux vezico-ureteral. Absența refluxului la copilul mai mare nu exclude existența lui la vârsta sugarului deoarece refluxul se poate remite spontan, lăsând în urmă un rinichi cicatriceal. Rinichiul cicatriceal este cauza HTA și a insuficienței renale cronice. Pentru detecarea precoce a cicatricilor renale scintigrafia cu izotopi DMSA este de preferat ecografiei sau urografiei convenționale.

e) **Hipoplazia segmentală Ask - Upmark** este o afectare segmentală a rinichiului caracterizat de prezența în zona afectată de țesut scleros, cu tubi prezentând microchiști și absența sau prezența doar a câtorva glomeruli.

f) **HTA după transplantul renal.** După momentul apariției ea poate fi clasificată astfel :

- HTA precoce. Cauzele ei pot fi următoarele :
 - b) Insuficiență renală acută în contextul unei tubulopatii ischemice
 - c) Rejetul acut poate produce HTA fie prin retenție hidrosodată fie prin stimularea sistemului renină angiotensină
 - d) Efectul corticoterapiei poate fi luat în discuție
- HTA tardivă. Pot fi evocate următoarele cauze :
 - e) Rejetul cronic : biopsia renală poate pune în evidență leziuni vasculare și de nefrită interstițială
 - f) Recidiva unei nefropatii
 - g) Stenoza arterială a transplantului

B. HTA renovasculară

Cauzele HTA reno-vasculare sunt următoarele :

- a) boli intrinseci ale arterei renale :

- displazie fibromusculară
- displazia fibromusculară a intimei (boala Recklinghausen tip 1, sindromul Williams)
- arterite (Kawasaki, Takazasu)
- stenoza arterei renale post-transplant
- b) compresie externă
 - neoplazii (tumoare Wilms, neuroblastom, feocromocitom, neurofibromatoză, limfoame)
 - hematoame perirenale
 - fibroză retroperitoneală

Displazia fibromusculară este cauza cea mai frecvent întâlnită în HTA renovasculară la copil. Cel mai frecvent este afectată media vasculară și mai rar intima (neurofibromatoză de tip 1 și sindrom Williams).

Afectarea arterelor renale poate fi unilaterală sau bilaterală. Displazia se poate prezenta ca o îngustare a lumenului arterial pe o porțiune mai mare dar și sub forma unei stenozări scurte urmate de dilatații anevrismale îmbrăcând aspectul de „șirag de mărgelă”. Pot fi afectate atât ramurile principale cât și vasele intrarenale periferice. Uneori poate fi afectată aorta abdominală (stenoze sau hipoplazii). Aceste anomalii se pot regăsi asociate în neurofibromatoza Recklinghausen sau sindromul Williams. Leziunile din fibrodisplazie pot fi distale pe când în neurofibromatoză pot fi mai aproape de emergența arterei renale din trunchiul aortei.

Diagnosticul este sugerat de examenul fizic. Bolnavul se prezintă la medic datorită unui puseu hipertensiv survenit pe o HTA mai veche. Uneori o ascultație atentă la nivelul abdomenului evidențiază un suflu sistolic sau continuu, ejecțional, la nivelul cadranelor supero-externe, flancuri sau posterior, la nivelul unghiurilor costo-lombare.

Ecografia cu Doppler color poate confirma diagnosticul. Investigațiile radiologice, urografia minută și cistografia aduc date importante în sprijinul stenozei de arteră renală :

- diminuarea de volum a rinichiului afectat
- opacifierea sistemului pielocaliceal a rinichiului afectat, cu întârziere față de rinichiul controlateral normal
- întârzierea eliminării substanței din rinichiul afectat
- testul de spălare – conturează „ imaginea prea frumoasă ” a rinichiului afectat.

Cistografia este normală.

În fața acestui rezultat se impune efectuarea arteriografiei selective. Dozarea activității reninei plasmatice se face atât în sângele venos periferic cât și la nivelul venei cave și a celor două vene renale. Secreția reninei pe fiecare rinichi poate fi evaluată prin formula $(V-A)/A$, în care V = activitatea reninei plasmatice (ARP) în vena renală, A = ARP în vena cavă inferioară suprarenală. Se constată că rinichiul stenozat va secreta mai mult de 50% din producția de renină. Prezența fenomenului de lateralizare a HTA poate crea dificultăți de interpretare.

Investigarea cu radioizotopi (DTPA sau MAG 3) poate furniza date privind perfuzia renală, mai ales zonele infarctizate.

Actualmente angiografia cu rezonanță magnetică tridimensională este o alternativă a angiografiei convenționale.

2. HTA de cauză cardiovasculară

Coarctația de aortă reprezintă doar 2% din cauzele generale ale HTA secundare, dar este foarte frecventă (1/3 cazuri) în primul an de viață.

Coarctația de aortă poate fi focală (juxtaductală) difuză (istm aortic hipoplazic) sau completă (cu întreruperea arcului aortic).

Diagnosticul este sugerat de absența sau diminuarea pulsului la artera femurală sau pedioasă și o TA mai mare cu 10 mm Hg la membrele superioare decât la membrele inferioare. Un suflu sistolic ejecțional poate fi ascultat la baza cordului cu iradiere în regiunea interscapulară stângă.

Diagnosticul de precizie este pus de ecocardiografie cu Doppler color și investigația cu rezonanță magnetică.

Angiografia convențională rămâne investigația gold-standard permițând și măsurarea gradientului presional de-a lungul coarctației.

Radiologia a pierdut din teren dar o analiză atentă, în lipsa altor mijloace de investigare, poate pune în evidență caracteristici care sugerează coarctația de aortă: hipertrofia ventricolului stâng, ancoșarea butonului aortei (semnul „notei 3”) și eroziunile subcostale (semnul Rossler).

Sindromul de arc aortic mijlociu poate fi întâlnit mai rar, în caz de vasculite sau asociat unor sindroame genetice, cum sunt neurofibromatoza sau sindromul Williams.

3. HTA asociată cu anomalii endocrine

a) **Feocromocitomul**: este o tumoare a celulelor cromafine, putându-se dezvolta din lanțurile ganglionare simpatice paravertebrale sau la nivelul glandei suprarenale. Deci tumora poate fi prezentă la nivelul capului, gâtului, toracelui sau abdomenului. Poate fi sporadică, dar în 30% din cazuri este familial (la pacienții cu boală Recklinghausen, sdr von Hippel-Lindau). În mod clasic copii pot prezenta triada:

- crize episodice de HTA
- cefalee
- transpirații

Cu toate acestea o HTA permanentă a fost descrisă la 80% din cazurile întâlnite la copil. Alte semne care creează o particularitate a crizelor hipertensive: paloare, tulburări vizuale, dureri abdominale, grețuri, vărsături, pierderi în greutate.

Semnele clinice pot evidenția pete cafe au lait specifice neurofibromatozei. La palparea unei mase tumorale abdominale se poate observa creșterea brutală a TA și alte semne ale eliberării de catecolamine.

Diagnosticul se poate pune pe următoarele date de laborator: metanefrina plasmatică poate fi crescută chiar în cazurile asimptomatice, putând fi utilizată ca test screening. Prezența metanefrinei peste 1,4 pmoli/ml și a normetanefrinei peste 2,5 pmol/ml, indică prezența feocromocitomului și trebuie să fie urmată de localizarea lui cu ajutorul computer-tomografiei sau a rezonanței magnetice.

1) **Sindromul Cushing** poate fi provocat de o creștere endogenă a hormonilor glucocorticoizi sau a ACTH (tumori pituitare sau a glandei suprarenale) sau exogenă prin administrări îndelungate a acestor hormoni în anumite afecțiuni ale copilului (boli reumatismale, sindrom nefritic, boli neurologice, post transplant). Semnele clinice includ înafara HTA, faciesul rotunjit cu aspect de „lună plină”, acnee, obezitate tronculară, vergeturi la nivelul abdomenului și feselor și hipotrofie staturală. Măsurarea nivelului cortizolului plasmatic sau a ACTH-ului (dimineața la ora 8) precum și dozarea în urina de 24 ore a 17-hidroxi corticosteroizilor relevă niveluri crescute.

2) **Tumori secretante de renină** (tumora celulelor juxtaglomerulare, tumora Wilms). Tabloul clinic este caracterizat prin HTA. Examenul clinic poate evidenția uneori o masă lombară cu contact lombar. Examenul de laborator indică o hipopotasemie iar activitatea reninei plasmatică este crescută. CT sau RMN sunt superioare angiografiei renale selective și sunt non-invaazive.

3) **Hiperaldosteronismul**: este prezent în tumorile sau hiperplazia idiopatică a suprarenalei. Tabloul clinic este caracterizat prin HTA moderată prin hipersecreție de aldosteron sau a altor produși cu efect mineralocorticoid. Acești produși determină o absorbție crescută de sodiu și apă precum și o eliminare crescută de potasiu. În consecință caracteristicile de diagnostic sunt HTA asociată cu slăbiciune musculară (hipopotasemia!). Examenul de laborator relevă hipopotasemie cu alcaloză metabolică și activitatea reninei plasmatică scăzută, chiar după stimulare. Dozarea nivelului aldosteronului în urina din 24 ore este crescută în prezența creșterii aldosteronemiei. CT sau RMN trebuie să precizeze localizarea tumorii la pacienții cu hiperaldosteronism.

4) **Hiperplazia congenitală a glandei suprarenale**

Deficiența a două enzime care intervin în metabolismul cortisolului poate induce HTA: 11 beta hidroxilaza și 17 alfa hidroxilaza.

Deficiența de 11 beta hidroxilaza este o afecțiune autosomal recesivă. Această deficiență determină o tulburare în conversia 11 deoxi-cortisolului și a 11 deoxi-orticosteronului (DOCA) în cortisol. Precursorii acestor metaboliți vor fi dirijați spre formarea hormonilor androgeni.



Scăderea cortisolului va produce în exces secreția de ACTH care va accentua producerea de DOCA și hormoni androgeni. Aceștia sunt responsabili de producerea sindroamelor cardinale ale tabloului clinic: HTA și sindromul de virilizare. Laboratorul indică hipopotasemia, scăderea activității reninei plasmatice precum și creșterea 17 deoxicortisolului și DOCA în plasmă și a 17 cetosteroizilor urinari.

Deficiența de 17 alfa hidroxilază este o afecțiune rară, cu transmitere autosomal recesivă. Această enzimă facilitează conversia progesteronului în 17 hidroxiprogesteron și a pregnenolonului în 17 hidroxipregnenolon, care duce la formarea cortisolului, precum și a hormonilor androgeni și estrogeni. Diagnosticul se bazează pe prezența HTA, a hipopotasemiei și manifestarea la adolescență a hipogonadismului. Fetele prezintă amenoree primară și absența caracterelor sexuale secundare. Băieții au un pseudohermafroditism complet, cu organe genitale de aspect feminin, vagin orb, absența uterului și testiculi intraabdominali. Testele de laborator indică creșterea nivelului progesteronului și a DOCA seric, scăderea cortisolului plasmatic, a estradiolului și testosteronului plasmatic.

I. Mecanisme generale implicate în fiziopatologia hipertensiunii arteriale la copil

a) Balanța sodată

Perturbarea echilibrului sodic contribuie esențial la dezvoltarea hipertensiunii arteriale (HTA) de cauză reno-parenchimatousă, cu precădere la pacienții cu insuficiență renală. Retenția de Na apare datorită unei reduceri a FG și unei activități crescute a sistemului renină - angiotensină (AG) - aldosteron (SRAA). În insuficiența renală avansată, tensiunea arterială (TA) variază direct cu modificările în volumul extracelular, și diminuarea ratei de filtrare glomerulară (RFG), inducând creșterea TA prin supraîncărcare sodică.

Următoarele caracteristici sunt asociate acestui mecanism :

- pacienții cu IRC prezintă o creștere a cantității totale de schimb a Na comparativ cu subiecții normali sau cu cei cu HTA esențială.
- creșterea TA în primele stadii de insuficiență renală se corelează atât cu volumul plasmatic cât și cu cantitatea totală de schimb a Na.

Modificările aportului sodat influențează direct TA la pacienții cu insuficiență renală, corelație cu atât mai puternică cu cât insuficiența renală este mai avansată. Reducerea dietetică a Na și ultrafiltrarea din timpul dializei va tinde să scadă cantitatea totală de schimb a Na, volumul extracelular (VEC) și poate normaliza TA la multe cazuri de insuficiență renală terminală.

b) Sistemul renină angiotensină aldosteron. (SRAA)

La pacienții hipertensivi, cu insuficiență renală ușoară sau moderată, activitatea *reninei plasmatice și concentrația angiotensinei II (AGII)* sunt crescute și tind să se coreleze cu severitatea hipertensiunii.

Există câteva mecanisme posibile prin care SRAA mediază HTA. Sistemul vascular renal este extrem de sensibil la acțiunea vasoconstrictoare a AGII, care produce vasoconstricție cu precădere pe arteriola eferentă, mai mult decât cea aferentă. Ca urmare crește presiunea în capilarele glomerulare și fracția de filtrare. Aceste modificări cresc reabsorbția proximală a Na prin alterarea forțelor Starling în capilarele peritubulare (mecanisme adaptative care tind să mențină filtrarea glomerulară, în condițiile unei reduceri a fluxului sangvin renal, a presiunii de filtrare sau a masei renale).

În plus față de acțiunea vasoconstrictoare renală, AGII stimulează direct reabsorbția de Na în tubul renal proximal, ceea ce contribuie esențial la producerea HTA din IRC.

c) Prostaglandinele renale

Prostaglandinele (PG) sunt modulatori importanți ai hemodinamicii renale la pacienții cu boală reno-parenchimatoasă. Prostaglandinele renale vasodilatatoare (PGE₂, PGI₂) produc vasodilatație renală, relaxarea celulelor mesangiale și modularea fluxului sangvin renal, a RFG și excreției de Na și apă. PG renale contracarează efectele vasoconstrictoare ale AG II și alți factori presori implicați în HTA reno-parenchimatoasă.

În insuficiența renală cronică, excreția renală a PG vasodilatatoare prezintă o mare variabilitate, diferite boli renale producând modificări variabile în metabolismul PG. Când eliminarea urinară de PG se normalizează (adaptativ funcției renale reziduale), excreția de PGE₂, PGI₂ pe unitate a funcției renale reziduale este de obicei crescută, ceea ce înseamnă că o creștere a sintezei de PG renale poate fi un mecanism de adaptare a rinichiului la menținerea perfuziei nefronilor restanți.

d) Factorul endogen „digitalin-like”

Factorul endogen digitalin-like (FDL) este un steroid produs de suprarenală și/sau hipotalamus, eliberat ca răspuns la expansiunea VEC. FDL stimulează reabsorbția renală de Na și inhibă activitatea Na-K adenosin trifosfatazei în mușchiul neted. Astfel, nivelul Na citosolic crește, iar această creștere inhibă ieșirea Ca din celulă prin intermediul canalelor de schimb Na-Ca. Ca urmare, indirect va crește nivelul Ca din mușchiul neted vascular, ceea ce va favoriza creșterea tonusului mușchiului neted vascular și a rezistenței vasculare periferice.

FDL poate contribui atât în patogenia HTA Na-sensibilă din bolile reno-parenchimotoase cronice cât și în formele de HTA esențială cu hiporeninemie Na – sensibile. Studiile la rasa umană sugerează că activitatea FDL este crescută în HTA secundară din IRC. S-a demonstrat o corelație între expansiunea de volum și rezistența vasculară periferică la pacienții cu HTA Na-sensibilă ("*salt sensitive hypertension*") din IRC.

e) Sistemul nervos simpatic

Tehnicile de cinetică a norepinefrinei radioactive și metodele microneurografice de măsurare directă activității sistemului nervos simpatic (SNS) au demonstrat că în patogenia HTA din IRC apare o *creștere a activității SNS*. Hiperactivitatea SNS reflectată de către nivelul crescut de *catecolamine* apare la majoritatea pacienților cu insuficiență renală, în special la cei pe fondul unei boli glomerulare. Activarea SNS crește direct debitul cardiac, rezistența totală periferică și stimulează SRAA.

Cu toate acestea *norepinefrina plasmatică* este un indicator slab al activității SNS în IRC, având în vedere că ea este excretată mult mai lent în IRC. TA scade mai mult odată cu blocada simpatică la pacienții cu IRC comparativ cu pacienții dializați normotensivi sau subiecții normali.

f) Endotelinele

Endotelinele (ET) afectează 3 procese primare la nivel renal: tonusul celulelor mesangiale și vasculare, mitogeneza celulelor mesangiale și excreția de Na și apă:

- endotelina derivată din endoteliul renal crește rezistența vasculară renală
- endotelina din celulele glomerulare reglează contracția și proliferarea celulelor mesangiale
- endotelina derivată din celulele tubulare inhibă reabsorbția de apă și Na

De interes sunt însă acțiunile vasculară și glomerulară a endotelinei: scăderea fluxului plasmatic renal și a filtrării glomerulare, astfel promovând retenția de apă și Na. Efectul net este de reabsorbție de apă și Na, ceea ce conferă importanță endotelinelor în toate formele de HTA. Pe de altă parte, deși nivelul endotelinelor plasmatic și excreția lor urinară sunt crescute la pacienții cu HTA și IRC, nu s-a demonstrat o corelație între nivelul endotelinelor și TA.

Confirmarea rolului ET în patogenia HTA s-a realizat odată cu utilizarea antagoniștilor ET atât în modelul animal cât și la om. S-a demonstrat că administrarea enterală a acestor antagoniști a fost efectivă în reducerea HTA produsă la diferite modele animale: HTA indusă prin depleție de Na la maimuță, modelul Goldblatt de HTA la câini, modelul hipertensiv renin-dependent de la șoarecii transgenici.

Endotelina 1 (ET1), cea mai puternică și mai bine studiată este în principal secretată la nivel renal de celulele endoteliale, mesangiale, glomerulare și epiteliale

tubulare. Se pare că reprezintă un intermediar important în efectele mitogenice ale AG II. Hipertrofia indusă de AG II în cultura de miocite este abolită odată cu administrarea antagoniștilor de receptor de endotelină sau prin expunerea celulelor la ARNm antisens pentru ET.

Hipertrofia vasculară care caracterizează modelele cu niveluri crescute de AG II este diminuată prin antagonizarea receptorului ETA. Astfel, șoarecii transgenici purtători ai genelor umane pentru renină și angiotensinogen relevă niveluri cardiace crescute de ARNm - ET1, ceea ce sugerează că stimularea AG II promovează hipertrofia cardiacă în stările cu activare a lanțului renină - AG II.

Din punct de vedere clinic importanța întreruperii sistemului endotelinic a fost demonstrată la un grup de pacienți hipertensivi la care administrarea orală a antagonistului receptorului endotelinelor (ETA/ETB), bosentan, a determinat o scădere susținută a TA pe o perioadă de 4 săptămâni de urmărire.

Este de asemenea interesant de remarcat că *sensibilitatea la sare* care caracterizează Africanii Americani ar putea fi legată de sistemul endotelinic, cu precădere activ în această populație.

g) Oxidul Nitric

În 1980 Furghott și Zawadyki au fost primii care au demonstrat că răspunsul mușchiului neted vascular la acetilcolină este dependent de integritatea endoteliului vascular. Substanța cu rol vasodilatator eliberată de celula endotelială după stimularea receptorilor mecanici a fost numită „*endothelial - derived - relaxing factor*” (EDRF). Șapte ani mai târziu, Palmer și colab au identificat EDRF ca fiind oxidul de azot, sintetizat de celulele endoteliale (54). În prezent este demonstrat că oxidul nitric (ON) este un produs implicat în modularea diferitelor mecanisme implicate și în patogenia HTA la copil (supraîncărcarea de apă și sare, hiperreninemia, excesul catecolaminic, etc). ON este sintetizat intracelular, din aminoacizii L-arginină, de către o familie de enzime Ca și calmodulin dependente și independente : ON sintetaza (ONS) sau de către endoteliul vascular.

(1) Acțiunea oxidului nitric asupra tonusului vascular

ON este un puternic modulator al tonusului vascular, fiind cunoscut că dilată preferențial arteriola aferentă a glomerulului renal. Administrarea orală a inhibitorilor de ON produce un model de HTA reversibilă după administrarea de L-arginină. Aceasta sugerează că eliberarea bazală de ON din endoteliu este un determinant al TA.

Pe lângă alterarea tonusului arteriolar sistemic, inhibitorii ONS cresc rezistența vasculară renală. Administrarea i.v. în bolus a inhibitorilor ONS (L-NMMA) la om reduce semnificativ fluxul plasmatic, rata filtrării glomerulare și excreția fracționată

de sare la 60 minute, cu o creștere consecutivă a TA. Infuzia de L-arginină crește fluxul sangvin renal și RFG. Natriureza – urmare a dilatării endoteliale sau infuziei de arginină – este o consecință a ambelor modificări în fluxul sangvin renal: sinteză crescută de ON și efect inhibitor al ON asupra reabsorbției proximale a Na.

ONS poate fi găsită și în țesuturile non – vasculare din rinichi, incluzând tubii colectori și macula densă. ON derivat din macula densă scade tonusul arteriolei aferente, crește presiunea glomerulară și RFG.

ON este rapid metabolizat, neexercitându-și acțiunea în torentul sanguin. Diminuarea relaxării endoteliale, ca o consecință a disponibilizării reduse de ON poate apare și ca efect al „sechestrării” (mop-up) lui în țesuturi. Acest proces denumit „stres oxidativ” se pare că este relevant în special în asociere cu alterări ale metabolismului lipidic (ex.: sindromul nefrotic) unde vasodilatația endotelială este scăzută și este corectabilă prin administrarea de L-arginină.

Blocarea ON produce vasoconstricție, scăderea RFG, scăderea reabsorbției în tubul proximal, ceea ce face ca angiotensina II să fie un antagonist fiziologic al ON.

De asemeni s-au constatat niveluri plasmatiche crescute ale moleculelor de adeziune celulară vasculară la copiii cu HTA, (în absența evidențierii unei reacții de fază acută sau alterări endoteliale), în asociere cu prezența inhibitorilor plasmatici de ON. Astfel s-a sugerat că acești inhibitori pot avea rol în activarea endotelială selectivă și deci un rol etiologic important în determinarea complicațiilor vasculare, incluzând ATS la copiii hipertensivi (55).

(2) Acțiunea ON asupra miocardului

Surprinzător și în contrast cu alte modele de HTA, după administrarea a peste 4 săptămâni de L-NAME (inhibitor ON), acest model de HTA nu dezvoltă hipertrofie cardiacă până când nu apare concomitent nefroangioscleroza și creșterea reninei plasmatică. Aceste modificări renale induc probabil o creștere suplimentară a HTA, stimularea SRAA, sau a unor promotori de creștere care duc la apariția hipertrofiei ventriculare stângi (HVS). Blocarea SRA previne consecințele „intoxicației” cu inhibitori ai ON

Mecanismul posibilei lipse a HVS în acest model de HTA nu este clar explicat, dar inhibarea ONS, scăderea reninei – AG, scăderea expresiei factorului 1 insulin like în miocard pot contribui la acest efect. Astfel în prezența nivelurilor crescute de inhibitori ai ON existența unei HVS minore poate indica preexistența HTA severă și debutul unei afectări renale, justificând necesitatea urgentă de control a HTA, preferabil prin blocați ai SRA.

h) Agregarea plachetară, vâscozitatea sangvină și lipidele serice

Majoritatea factorilor non-genetici predispozanți pentru HTA esențială la adult, cum ar fi fumatul, ATS, hiperlipidemia, diabetul, consumul de alcool sunt de regulă absenți la copii. Diverse studii au sugerat că nivelurile colesterolului plasmatic, mai ales concentrațiile LDL la copii joacă un rol esențial în dezvoltarea și progresia bolilor coronariene ulterior în viața adultă.

Haszon et al. au demonstrat la un lot de copii obezi că aceștia prezentau niveluri de colesterol plasmatic semnificativ crescute, iar dintre aceștia, cei cu HTA esențială prezentau și valori crescute ale trigliceridelor. În plus, s-a remarcat și o diminuare a radicalilor SH liber – un indicator sensibil pentru stresul oxidativ, la copiii cu obezitate și HTA. Astfel, la copiii obezi creșterea agregării plachetare și stresul oxidativ contribuie la dezvoltarea HTA și inițierea alterării vasculare. In vitro autorii au demonstrat o agregare plachetară semnificativă atât la copii hipertensivi (obezi sau normoponderali) cât și la obezii normotensivi (mai accentuată la copiii supraponderali hipertensivi). Agregarea plachetară sporită eliberează tromboxanul A₂, serotonina, ADP și alți mediatori, producând vasoconstricție și accentuând mai departe agregarea plachetară.

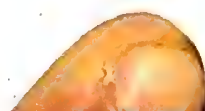
În plus, o deformabilitate eritrocitară redusă, o creștere a agregabilității globulelor roșii și hiperfibrinogenemia au fost anterior demonstrate în hipertensiune, alterarea funcțională a Gr fiind explicată prin stressul oxidativ continuu de la pacienții hipertensivi. Activitatea fibrinolitică diminuată și funcția plachetară accentuată au fost remarcate încă din primele stadii de HTA.

II. Mecanisme particulare în HTA secundară la copil

a) HTA de cauză renală

(1) Glomerulonefrita acută

Principala cauză de HTA în glomerulonefrita acută (GNA) postinfecțioasă este scăderea acută a filtrării glomerulare, producându-se astfel retenție de apă și sodiu. De asemenea, un rol determinant îl are sistemul renină angiotensină (SRA) și/sau kininic creșterea rezistenței vasculare periferice fiind atribuită unui nivel de renină excesiv de mare. De asemenea, este descrisă o corelație între activitatea reninei plasmatice (ARP) și procentajul de scădere în greutate după administrarea diureticelor precum și între TA diastolică la internare și scăderea ulterioară în greutate.



(2) Sindromul nefrotic

HTA apare la 20-30% din pacienți cu glomerulonefrită cu leziuni minime. În acest caz HTA se datorează modificărilor activității vasopresoare sau a volumului intra-vascular. ARP poate fi crescută sau scăzută. În cazurile cu ARP scăzută, mecanismul HTA ar fi în principal bazat pe retenția sodată, în această situație apărând un volum extracelular mai mare și o scădere a RFG. Copiii cu ARP crescută au un volum plasmatic efectiv mai mic și FG normală.

(3) HTA în malformațiile renale

În **malformațiile obstructive**, obstrucția ureterală unilaterală acută determină HTA mediată de renină. Odată cu scăderea RFG, crește reabsorbția în tubul proximal, scade transportul NaCl la macula densa și crește secreția de renină.

În producerea HTA din obstrucția uretrală unilaterală sunt implicate și alte mecanisme cum ar fi: scăderea fluxului sangvin renal, creșterea presiunii tubulare, creșterea rezistenței vasculare în arteriolele aferente, creșterea sintezei de prostaglandine (PG) intrarenale, creșterea nivelului aldosteronului.

În studiile experimentale, creșterea activității reninei plasmatice (ARP) remarcată în obstrucția acută, revine la normal odată cu cronicizarea procesului. De obicei obstrucția cronică este asociată cu ARP normală și normotensiune. Aceste modificări pot fi atribuite atrofiei tubulare asociată hidronefrozei, hipertrofiei compensatorii a nefronilor + hiperfiltrare, creșterii eliberării NaCl la aparatul juxtaglomerular și supresiei eliberării de renină.

Obstrucția ureterală bilaterală se caracterizează printr-o scădere a RFG, retenție de apă și sare și activarea factorului natriuretic atrial. HTA apare ca rezultat al insuficienței renale.

În **boala polichistică renală autosomal recesivă** (*"autosomal recessive polikistic kidney disease"* - ARPKD) și **autosomal dominantă** (*"autosomal dominant polikistic kidney disease"* - ADPKD), HTA poate apare chiar la pacienți cu funcție renală normală. Deși activitatea reninei plasmatice nu este crescută, ea este probabil inadecvată gradului de excreție sodată. În ADPKD apare o „extensie” a vaselor sangvine renale interlobare și interlobulare, localizate în vecinătatea chisturilor. În timp apare îngroșarea arteriolelor, îngustarea lumenului și hialinizare. Lărgirea eventuală a chisturilor poate duce la atrofia tubilor, hialinizarea glomerulilor și insuficiență renală cronică. Un număr crescut de granule secretoare de renină se observă în arteriolele eferente.

HTA mediată de renină poate apare la copiii cu displazie renală, rinichi multichistic displazic sau simple chisturi renale. Mecanismele principale implicate sunt: ischemia țesutului renal prin compresiunea determinată de chiști și pierdere de nefroni (prin compresiunea chiștilor pe nefronii normali).

(4) Sindromul hemolitic uremic

Cauza principală de HTA în sindromul hemolitic uremic (SHU) este o creștere a ARP cu sau fără supraîncărcare de volum. În plus s-au remarcat niveluri crescute ale endotelinei urinare și o corelație pozitivă a acestora cu TA. Având în vedere legarea de hemoglobină (Hb) a factorilor de relaxare derivați endoteliali, s-a sugerat ca acțiunea vasoconstrictoare a endotelinei nu este contracarată, datorită scăderii Hb prin hemoliză. Factorii care contribuie la persistența și/sau apariția HTA după faza acută a SHU includ: cicatrici segmentale renale, hiperreninemie persistentă și insuficiență renală progresivă.

(5) Tumori renale

Nivelul ARP în tumorile secretante de renină este printre cel mai mare depistat în bolile hipertensive. Aceste tumori includ: tumora Wilms, tumori ale celulelor renale juxtaglomerulare (hemangiopericitoame), carcinom al celulelor renale și rar tumori ectopice producătoare de renină: carcinom pulmonar, hamartom hepatic, neuroblastom, tumori pancreatice și ovariene. Renina secretată de aceste celule tumorale este similară în compoziție cu cea cunoscută in vivo. Prorenina (nu și enzima de conversie a angiotensinei) este de asemeni produsă de aceste tumori. Secreția de renină poate fi autonomă sau dependentă de balanța sodată.

Pacienții cu tumori juxtaglomerulare răspund de obicei la blocarea SRA, ceea ce semnifică faptul că atât generarea cât și persistența HTA este mediată de acest sistem. Observația potrivit căreia beta blocada inhibă de obicei secreția de renină sugerează că receptorii beta sunt prezenți și la nivelul țesutului tumoral. Producția de prorenină în aceste tumori poate fi stimulată in vitro de epinefrină, bradikinină, și inhibată de către AGII și FNA.

În nefroblastom, HTA poate fi reflexia compresiunii parenchimului renal normal sau a vasculaturii renale de către tumoră.

HTA din hemangiopericitoamele renale nu poate fi demonstrată prin măsurarea activității reninei din venele renale datorită faptului că renina intrată în vena renală principală, din venele segmentale ce drenează tumora este diluată. Aceste tumori pot fi identificate prin măsurarea ARP în sângele venos drenat de tumoră. La unii pacienți cu tumori intrarenale, hiperreninemia este produsă de către masa tumorală care comprimă arterele renale.

(6) HTA reno-vasculară

Prevalența HTA reno-vasculară la copil a fost estimată inițial la aproximativ 3-5 % din cauzele de HTA secundară, dar studii ulterioare au apreciat-o la 10 % la copiii și 20 % la sugarii cu HTA severă.



Stenoza de arteră renală

Stenoza de arteră renală poate realiza aproximativ 25 % din cauzele de HTA la copil. Mecanismul fundamental prin care se produce HTA este hipoperfuzia unuia sau ambilor rinichi secundară stenozei arteriale renale. Aceasta poate implica un singur rinichi sau un segment dintr-un rinichi sau poate fi bilaterală. Îngustarea poate apare prin compresie extrinsecă sau prin mecanism de invazie („ocupare de spațiu”) în oricare din cele trei straturi ale vasului: adventicea, media sau intima.

Cele mai frecvente cauze de stenoză sunt: displazia fibromusculară (fibrodisplazia intimală – cu dezvoltare preponderentă la copil, adolescent și adultul tânăr, fibrodisplazia medială – caracteristică la femeia de vârstă medie), vasculita, tromboza și embolizarea arterei renale principale sau a uneia din ramurile sale, ateroscleroza. Stenoza bilaterală de arteră renală este adesea asociată cu coarctarea de aortă.

HTA reno-vasculară la om este cauzată de o eliberare crescută de renină din rinichiul stenotic, cu stimulare consecutivă a AG II. Perturbarea sistemului renină angiotensină (SRA) este factorul cauzator predominant în determinarea HTA. Pentru prima dată, în 1934, Goldblatt et al, fără a avea intenția de evidențierea HTA reno-vasculară, ci doar de a căuta o cauză renală în HTA esențială, au experimentat clamparea ambelor artere renale la câine. Clamele au fost inserate în doi timpi consecutivi, acest mod permițând a se observa într-un prim timp efectul obstrucției unilaterale. Printr-o constricție ușoară, clamparea unilaterală a produs doar HTA tranzitorie. Pentru o HTA permanentă, ambele artere au necesitat clamparea, sau – una clamată și rinichiul controlateral îndepărtat.

Experimentul Goldblatt transpus la om a presupus în mod similar, clamparea inițială unilaterală a arterei renale, păstrând rinichiul controlateral intact (2 rinichi – o arteră renală stenozată). În modelul al – 2 – lea (rinichi unic + stenoză arteră renală), apare o retenție *sporită* de Na, prin simpla reducere a masei funcționale renale. Acesta este un model de HTA renovasculară + boală renală parenchimatoasă cronică. În primul model (2 rinichi – o arteră stenozată), excreția de Na este crescută, prin funcția rinichiului contralateral intact, astfel încât apare o retenție *mică* de Na.

Odată cu cronicizarea procesului, rinichiul stenotic va continua să secrete renină în exces; volumul lichidian și rezistența periferică sunt ambele crescute. TA va scădea odată cu administrarea antagoniștilor de AG, iar îndepărtarea stenozei va normaliza TA prin diminuarea rezistenței periferice și a volumului lichidian.

Ca și în modelul animal, pacienții pot intra într-o a treia fază, în care îndepărtarea stenozei sau a întregului rinichi afectat nu va corecta HTA datorită extinderii afectării glomerulare și a glomerulosclerozei în rinichiul controlateral, printr-o expunere prelungită la valori mari ale TA și niveluri crescute de AG II.

Factori suplimentari, care contribuie la apariția HTA includ: catecolaminele derivate din nervii renali și medulosuprarenala adrenală, creșterea activității sistemului

nervos simpatic, creșterea nivelurilor de vasopresină și scăderea K și Mg. Administrarea agenților simpaticolitici centrali atenuează HTA. Activitatea PGE și PGF este crescută în HTA renovasculară indusă experimental. În plus alterarea vasculaturii renale poate duce la eliberare de endotelină. Ocazional, nivelurile endotelinei sanguine sunt crescute; în plus producția crescută este reflectată doar de o excreție urinară crescută.

Sclerodermia

Sclerodermia poate determina HTA renovasculară secundară vasculitei sau proliferării țesutului conjunctiv. Afectarea vasculară este urmarea unui control anormal al tonusului vascular, a creșterii producției de collagen de către celulele vasculare și fibroblaste, afectării celulelor endoteliale și afectării autoimune a vaselor. Vasele sangvine prezintă o hiperreactivitate la frig, cafeină și fum de țigară. La pacienții cu sclerodermie, genele collagenului interacționează cu topoizomeraza I (o enzimă nucleară neobservată la subiecții normali) pentru a produce o cantitate mai mare de collagen. Nivelul endotelinelor este de asemeni crescut. Administrarea pe termen lung a inhibitorilor de enzimă de conversie poate controla HTA din sclerodermie și pot preveni pierderea progresivă a funcției renale.

Aortita Takayasu

Aortita Takayasu determină HTA prin îngustarea uneia sau ambelor artere renale. Alterarea anatomiei renale asociată cu necroză medulară sau corticală pot determina eliberare de renină și HTA reno-vasculară.

(7). Insuficiența renală cronică (IRC)

Factori care controlează TA în IRC :

- *Factori care alterează rezistența vasculară periferică :*
 - Depresori : factorul natriuretic atrial, kininele, oxidul nitric,
 - Presori : AGII, catecolaminele, norepinefrina, endotelina, creșterea activității sistemului nervos simpatic (SNS), calciu intracelular, vasopresina
- *Factori care alterează pompa cardiacă*
 - Anemia - prin alterarea : debitului cardiac, a frecvenței cardiace (FC), a vîscozității
 - Volumul extracelular : agenți antinatriuretici (angiotensina II (AGII), endotelina, norepinefrina, tromboxanul A₂), agenți natriuretici (factorul natriuretic atrial, substanțele endogene digitalin-like, kininele, oxidul nitric, prostaglandinele E₂ și I₂), scăderea volumului urinar (scăderea FG, vasopresina), activitatea SNS (reflex (baroreceptori), FC).

HTA la pacienții dializați

În stadiul final de insuficiență renală cronică, etiologia hipertensiunii este multifactorială, mecanismul principal care determină creșterea TA la pacienții dializați fiind expansiunea volumului extracelular.

Rolul precis al SRAA în boala renală terminală rămâne încă subiectul a numeroase controverse. Majoritatea pacienților în program de hemodializă cronică sunt Na-sensibili și capabili să obțină controlul TA prin îndepărtarea Na prin hemodializă. Aceste cazuri sunt caracterizate prin niveluri crescute ale reninei plasmaticice și AGII, proporționale cu gradul supraîncărcării de volum, dezvoltând astfel o formă de HTA Na – sensibilă, dependentă de volum.

Un procentaj mult mai mic de pacienți dializați prezintă un control dificil al TA în pofida terapiei antihipertensive și al controlului adecvat al volumului prin hemodializă. Ei însă vor răspunde printr-o scădere marcată a TA după nefrectomie bilaterală. Această categorie de pacienți vor dezvolta HTA renin-dependentă, în care există niveluri foarte crescute de renină și AG II în pofida euvolemiei aparente.

Procedura dializei în sine (tipul și durata dializei) afectează reglarea TA. Studii practicate la adulți cu ajutorul Holterului de monitorizare a TA au demonstrat un control mai bun al TA în cazul unui orar de 24 ore total hemodializă pe săptămână comparativ cu 12 ore hemodializă. Procesul ultrafiltrării poate fi asociat cu un rebound al HTA. La copii, controlul cel mai bun al TA se realizează în condițiile dializei peritoneale continue sau a altor forme de dializă peritoneală nocturnă. HTA refractară la dializă (incapacitatea TA de a scădea semnificativ după dializă) este la majoritatea pacienților o consecință a ultrafiltrării inadecvate. Totuși, pacienții în program de dializă peritoneală cronică pot deveni hipertensivi după mulți ani, datorită unei pierderi a capacității de ultrafiltrare de către membrana peritoneală.

La pacienții uremici s-a înregistrat o creștere a nivelurilor plasmaticice de inhibitori ai ON de 3 până la 8 ori și un clearance semnificativ al acestor agenți prin dializă. La anumiți subiecți, acumularea de inhibitori de ON în insuficiența renală cronică poate contribui esențial la producerea HTA. O dializă eficientă ajută la controlul TA interdialitice în astfel de cazuri, independent de îndepărtarea de apă și sare sugerând necesitatea unui clearance adecvat al inhibitorilor ON sau a altor agenți similari. O parte din scăderea TA în timpul dializei poate fi atribuită eliberării de oxid nitric secundară contactului sânge-membrana de dializă.

Este de asemeni clar că nu toți subiecții dezvoltă HTA ca răspuns la cumulare inhibitorilor de ON în prezența afectării renale. Aceasta ar putea fi datorată unei susceptibilități individuale scăzute sau a dezvoltării uneia acțiuni compensatorii adecvate împotriva nivelurilor crescute de inhibitori ON.

HTA post transplant renal

Mackenzie et al. au propus ideea conform căreia numărul de nefroni prezenți la naștere determină predispoziția individuală pentru dezvoltarea ulterioară a HTA și afectării renale. Ei au sugerat că o greutate mică la naștere poate afecta dezvoltarea rinichiului, prin reducerea numărului de glomeruli și/sau scăderea aria de filtrare. Aceasta la rândul ei ar putea conduce la o creștere a presiunii hidraulice în capilarul glomerular cu dezvoltare consecutivă a sclerozei glomerulare. Astfel, „doza” nefronilor funcționali la naștere ar determina nu numai riscul de dezvoltare a HTA și bolii renale mai târziu în viață, dar poate de asemeni afecta „supraviețuirea” transplantului renal.

Se pare că există o balanță între numărul de nefroni și necesitățile metabolice impuse rinichiului transplantat (sau deficient în nefroni); consecutiv o „cantitate” insuficientă de nefroni poate fi inadecvată pentru menținerea allogrefei (sau a rinichiului deficient în nefroni). Astfel numărul de nefroni funcționali în rinichiul transplantat (sau rezidual) poate fi insuficient, și astfel poate conduce la hipertensiune intraglomerulară, proteinurie și alterarea funcției grefei. Această ipoteză pledează pentru un potențial mecanism hemodinamic care ar putea contribui la insuficiență renală progresivă sau rejet cronic al grefei, pe lângă mecanismul imunologic de rejet.

Între cauzele de HTA după transplantul renal sunt incriminate: terapia imunosupresoare, rejetul de grefă acut sau cronic, stenoza vasculară renală, recurența bolii de bază (sdr. hemolitic uremic, glomerulonefrită rapid progresivă idiopatică, glomerulonefrită membrano-proliferativă, tulburări electrolitice (hipercalcemia), debutul unei noi afecțiuni (aldosteronism primar, o nouă boală renală, tumori, etc), obstrucție ureterală etc.

Utilizarea ciclosporinei reprezintă o cauză majoră de HTA, cel mai frecvent datorită creșterii rezistenței vasculare renale, mecanismele principale implicate în HTA indusă de ciclosporină fiind:

- diminuarea vasodilației: dopamina, kalikreina, depleția de Mg, oxidul nitric, prostaciclina, urodilina
- stimularea vasoconstricției: AG II, ADH, catecolaminele, endotelina, SNS, tromboxanul

Ciclosporina induce vasoconstricția renală fie printr-un efect vascular direct, fie printr-un dezechilibru între relaxarea endotelială și acțiunea agenților constrictori, sau un dezechilibru între producția de metabolism ai acidului arahidonic și o creștere a activității SNS. ARP poate fi crescută, normală sau suprimată datorită unei creșteri a retenției renale de Na indusă de ciclosporină și expansiunii volumului extracelular.

De asemeni, ciclosporina poate determina și o scădere în RFG. Apare consecutiv o hipertrofie juxtaglomerulară, o creștere a proreninei, sugerând astfel o afectare consecutivă a producției sau secreției de renină. Aceste modificări sunt dependente

de doză. Discontinuitatea administrării de ciclosporină este asociată cu reversibilitatea modificărilor aparatului juxtaglomerular.

HTA cauzată de rejețul acut de greșă este mediată de retenția de apă și Na precum și de o activitate crescută a SRA. Rămâne neclar dacă asocierea dintre diminuarea dozei de corticosteroizi (CS) și scăderea TA se datorează numai reducerii CS sau este „sprijinită” și de îmbunătățirea funcției allogrefei.

Pacienții a căror rinichi nativi rămân în situ după transplant sunt mai predispuși la HTA iar îndepărtarea ulterioară a rinichiului nativ la pacienții a căror allogrefă era funcțională scade TA.

Stenoza arterei renale transplantate (cu o prevalență de aproximativ 6%) poate fi consecința unei angulații a arterei renale datorită unei lungimi excesive, compresiei externe a arterei renale sau (mai rar la copil), plăcilor ateromatoase proximale. Consecința o reprezintă: HTA refractară, creșterea creatininei, apariția unui suflu corespunzător alogrefei renale.

Alterarea funcției renale sub tratament cu inhibitori de enzimă de conversie ar trebui să fie un semnal de alarmă pentru o stenoză semnificativă a arterei renale transplantate.

b) HTA de cauze cardiovasculare de HTA

(1) Coarctarea de aortă

Coarctarea de aortă este o malformație congenitală caracterizată printr-o constricție a lumenului aortei, care poate apare oriunde pe traiectul ei, dar cel mai frecvent (98%) se localizează sub emergența arterei subclaviculare stângi, la originea ductus-ului arteriosus.

Mecanismele HTA în coarctarea de aortă sunt încă neclare. Teoriile postulate până în prezent implică o afectare mecanică (îngustarea lumenului), perturbarea SRAA sau un reset neural (baroreceptor).

Odată cu îngustarea aortei, apare o obstrucție mecanică în tractul aortic, și astfel, un volum de ejeție crescut este împins într-un segment de capacitate mică. Acesta reprezintă o zonă de rezistență crescută, față de care ventricolul stâng își exercită acțiunea de propulsie a sângelui. Rezultatul este creșterea TA în aria proximală a coarctăției. Astfel s-ar putea explica și caracterul pulsului arterial și creșterea incidenței atacurilor hemoragice asociate coarctăției.

Această teorie însă nu a fost lipsită de amendamente. Ea nu a explicat persistența HTA după corecția chirurgicală a segmentului îngustat și nici creșterea rezistenței vasculare periferice – distal față de porțiunea de aortă îngustată, sau creșterea rezistenței distale la cazurile ce dezvoltă o bogată circulație colaterală. În prezent s-a demonstrat

pe modele experimentale o îngroșare a vaselor „normotensive” de sub nivelul aortei, ceea ce ar explica persistența unei rigidități a peretelui după corecția leziunii.

Teoria reninei – AG se bazează pe faptul că îngustarea aortei face ca în vasele postobstructive să apară o scădere a rezistenței periferice și o scădere a fluxului sangvin renal, ceea ce produce o hipoperfuzie a zonei care activează SRA și consecutiv stimularea de aldosteron. Consecința este o creștere a TA mediată de renină – AG – aldosteron. Această teorie este combătută de faptul că la copii nu s-a remarcat în mod consistent o scădere a fluxului renal și respectiv o creștere a reninei plasmatice.

Recent s-a demonstrat pe modelul uman faptul că renina plasmatică poate să nu fie crescută în condiții bazale, dar atât nivelul catecolaminelor cât și al reninei poate crește excesiv în timpul efortului.

Teoria baroreceptorilor se bazează pe faptul că HTA este rezultatul resetării baroreceptorilor din arcul aortic, permițând ca o presiune proximală crescută să perfuzeze organele distale de obstrucție. Un debit cardiac anormal de mare și un mecanism reflex neural stau la baza dezvoltării HTA în această teorie (care însă nu a fost foarte bine testată până în prezent).

(2) Fistula arterio-venoasă

Fistulele arterio-venoase sunt malformații ale sistemului vascular periferic, localizările predominante la copii fiind: intracraniană, hepatică, pulmonară, la nivelul extremităților sau a peretelui toracic. Deși în majoritatea lor – congenitale, ele pot fi și rezultatul unui traumatism, o manifestare a sindromului Rendu – Osler sau pot fi create artificial (în vederea hemodializei).

În comunicările arterio-venoase largi sângele arterial circulă spre un sistem venos cu presiune joasă. Treptat va apare o scădere a fluxului arterial în amonte de fistulă și consecutiv, rezistența arterială sistemică va scădea datorită „extinderii” circulatorii a sângelui la nivelul fistulei. Mecanismele compensatorii includ tahicardia și creșterea debitului sistolic.

Pacienții cu fistulă naturală arterio-venoasă largă prezintă în mod curent HTA sistolică, aceasta fiind consecința unei diminuări progresive a funcției diastolice: umplerea ventriculară diastolică prelungită și întinderea miocardică crește contractilitatea miocardică. Debitul sistolic crescut, asociat cu scăderea rezistenței vasculare periferice determină HTA sistolică precum și o sporire a amplitudinii pulsului.

(3) Policitemia și hipervâscozitatea

O creștere acută sau cronică a vâscozității sangvine cauzată de policitemie sau transfuzie de masă eritocitară produce o creștere a TA prin afectarea stressului mecanic dintre straturile de fluide din interiorul vasului și printr-o creștere a rezistenței

fluxului sangvin. Hematocritul, fibrinogenul plasmatic și vâscozitatea sangvină sau plasmatică se corelează direct cu TA. Unul dintre mecanismele postulate ar fi o pierdere disproporționată a stimulului hipoxemic local (probabil factorul de relaxare endotelială) necesar vasodilatației periferice.

c) HTA de cauză endocrină

(1) Feocromocitomul

Feocromocitomul este o tumoră ce conține țesut cromafin, secretor de catecolamine, cum ar fi epinefrina, norepinefrina și ocazional dopamina. De obicei predomină norepinefrina, secreția de dopamină fiind adesea asociată cu feocromocitomul malign. Cea mai frecventă localizare este medulosuprarenala (90%), dar se descriu și situsuri extraadrenale cum ar fi ariile paraaortice, hilul ficatului sau al rinichilor, ganglionii simpatici, vezica urinară, toracele etc. În 10% cazuri este bilateral, iar 10% – malign.

Hipertensiunea arterială este manifestarea cardiovasculară majoră a feocromocitomului. Uneori labilitatea sa este un caracter distinctiv între diverse forme de HTA. O astfel de variabilitate a TA la acești pacienți s-a dovedit a fi datorată nu numai descărcărilor episodice de catecolamine ci și unei reduceri a volumului plasmatic, ca și afectării reflexelor sistemului nervos simpatic.

Caracterul secretor al feocromocitomului variază considerabil. Tumorile mici tind să secrete cantități mari de catecolamine, în timp ce tumorile mari, cu capacitate de stocare și metabolizare a unor cantități importante de catecolamine, tind să secrete mai puțin din conținutul lor, și cea mai mare parte în acest caz este secretată în formă inactivă.

Frecvența și severitatea semnelor și simptomelor sunt legate cel mai probabil tot de caracterul secretor al tumorii. Cele cu eliberare continuă a unor mari cantități de catecolamine pot induce HTA susținută, uneori cu paroxisme, datorită faptului că receptorii adrenergici sunt desensibilizați după o expunere prelungită la agonștii lor; tumorile mai puțin active dar cu eliberare ciclică a catecolaminelor induc paroxisme de HTA, cu simptome clasice de feocromocitom, receptorii în acest caz fiind mai responsivi.

Există două tipuri majore de receptori adrenergici: α și β , subdivizați în α_1 , α_2 și respectiv β_1 , β_2 . Receptorii β sunt stimulați prin intermediul sistemului adenil ciclaza, conducând la eliberarea de cAMP, mesagerul mediator al proprietăților catecolaminelor în sistemele și organele afectate. β_2 stimularea determină vasodilatație, iar β_1 stimularea are efecte cronotrope și inotrope pozitive.

Stimularea α_1 receptorilor duce la creșterea concentrației intracelulare a calciului, ceea ce potențează vasoconstricția. α_2 receptorii sunt localizați pe nervii terminali și mediază eliberarea neurală de epinefrină, blocarea lor producând creșterea activității

catecolaminelor iar stimularea lor – scăderea activității catecolaminelor (prin mecanisme de feed-back). Norepinefrina determină o vasoconstricție generalizată, cu creșterea TA sistolice și diastolice, fără o creștere a debitului cardiac.

Natura semnelor și simptomelor clinice reflectă tipul catecolaminic predominant secretat. Norepinefrina produce predominant vasoconstricție α mediată și HTA diastolică; epinefrina determină preponderent stimulare cardiacă β mediată și HTA sistolică, tahicardie, transpirații, tremurături.

(2) Hiperaldosteronismul primar

Hiperaldosteronismul primar se referă la o stare clinică în care procesul patologic este localizat la nivel adrenal, în absența unui stimul exogen. El desemnează un grup de perturbări caracterizate prin producție excesivă de aldosteron de către zona glomerulară a cortexului suprarenal, independentă de sistemul renină – angiotensină. Cauzele principale sunt adenomul glomerular și hiperplazia bilaterală de suprarenală.

Excesul de mineralocorticoizi se caracterizează prin hipokaliemie, HTA, o creștere a volumului extracelular și supresie a sistemului renină angiotensină. Se pare că efectul hipertensiv al aldosteronului este legat de efectele asupra receptorilor mineralocorticoizi (la nivelul tubului distal), conducând în final la retenție sodată, ceea ce invariabil produce o expansiune de volum, și consecutiv o supresie a activității SRA și o creștere a debitului cardiac. Odată cu administrarea diureticelor, scăderea TA este legată direct de reducerea volumului plasmatic. Creșterea asociată a rezistenței periferice este indusă de creșterea reactivității și a modificărilor structurale ale vaselor sanguine.

(3) Sindromul Cushing

Cortexul adrenal produce 3 tipuri principale de steroizi, luând forma substraturilor de colesterol. Aceștia sunt reprezentați de cortisol – secretat de zona fasciculata, aldosteron – din zona glomerulosa și androgeni – din zona reticularis. Excesul producției de cortisol definește sindromul Cushing. Acest exces poate fi de natură endogenă (forme idiopatice ACTH dependente sau independente) sau exogenă (iatrogenă), prin administrare de steroizi exogeni.

În plus față de proprietățile glucocorticoide (abilitatea de a promova gluconeogeneza via metabolism lipidic și metabolism proteic), cortisolul are și efecte antiinflamatoare și slabe proprietăți mineralocorticoide. Deși acestea din urmă sunt slabe comparativ cu efectele aldosteronului, în condițiile unui exces cortisolic apar efecte mineralocorticoide importante, cu consecințe asupra volumului intravascular și tensiunii arteriale.

Hipertensiunea este un semn clinic frecvent în sindromul Cushing, având o prevalență de aproximativ 80% la pacienții cu această boală. Este relativ rară în

cazurile de administrare exogenă de glucocorticoizi, datorită folosirii derivaților de steroizi cu activitate mineralocorticoidă inferioară cortisolului. Totuși o creștere semnificativă a TĂ poate apărea după aproximativ 5 zile de la administrarea de cortisol în doze mari.

Mecanisme postulate în sindromul Cushing :

- activarea ATP-azei Na-K dependente
- diminuarea metabolismului catecolaminelor
- activitate crescută a feniletanolamin-N-metil-transferazei (din medulosuprarenala)
- expansiunea volumului extracelular
- creșterea producției hepatice de angiotensinogen
- creșterea producției de steroizi suprarenalieni
- creșterea sensibilității la angiotensină
- creșterea sensibilității la norepinefrină
- translocarea sodiului din compartimentul intracelular în cel extracelular

S-au propus mai multe teorii asupra patogeniei HTA în această boală :

Teoria debitului cardiac : deși cortisolul se leagă de receptorii mineralocorticoizi, are efecte slabe efecte mineralocorticoide, cu o potență de 1/300 din cea a aldosteronului. Aceasta se datorează probabil conversiei cortisolului în cortizon care va forma o legătură slabă cu receptorul mineralocorticoid. Totuși, în mod normal, cortisolul se secretă de 200 ori mai mult și acest nivel poate să crească pînă la 1000 de ori comparativ cu al aldosteronului în sindromul Cushing. Creșterea marcată a nivelurilor de cortisol depășește 11 β dehidrogenaza, care transformă cortisolul în cortizon. Cortisolul se va lega astfel de receptorii mineralocorticoizi și va determina o retenție crescută de apă și sodiu, cu o creștere consecutivă a volumului extracelular, ceea ce va produce HTA. În aceste condiții, producția simultană a altor mineralocorticoizi cum ar fi dezoxicorticosteronul (DOC) contribuie de asemeni la retenția de apă și Na, și deci la creșterea TA. O altă explicație ar fi faptul că, glucocorticoizii pot determina o translocare a fluidelor din compartimentul intracelular în cel extracelular, rezultând un volum plasmatic crescut chiar în prezența unei balanțe sodate nemodificate.

Pe de altă parte însă, administrarea concomitentă a antagoniștilor de mineralocorticoizi, cum ar fi spironolactona, duce la suprimarea efectelor mineralocorticoizilor (creștere în greutate, pierdere de K) dar cu menținerea HTA, sugerând astfel că efectele mineralocorticoizilor nu sunt în întregime responsabile de HTA în sindromul Cushing (Kaplan).

Un alt efect al cortisolului, acela asupra SNS poate fi implicat în teoria debitului cardiac din boala Cushing. Enzima feniletanolamin-N-metil-transferaza are un rol important în conversia norepinefrinei în epinefrină. Activitatea și concentrația acestei enzime sunt crescute în prezența hipercortisolismului. Astfel se produce epinefrină în exces, creșterea debitului cardiac și creșterea TA.

Teoria rezistenței periferice: creșterea nivelului substratului reninei și reducerea activității diferitelor mecanisme vasodepresoare (sistemul kalicrein-kinină, prostaglandinele (PG), oxidul nitric).

Activitatea sistemului renină angiotensină a fost găsită crescută la pacienții cu sindrom Cushing și la cei cu administrare de steroizi exogeni. Ficatul pare a fi sursa substratului angiotensinogenului, necesar pentru generarea AGII care mediază și promovează constricția vasculară. În acest sens s-a constatat și o scădere marcată a TA odată cu utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie.

Alte mecanisme implicate includ creșterea activității ATP-azei Na-K sau inhibiția acțiunii unor componente vasodilatatoare cum ar fi kininele și prostaglandinele. Proteina numită „macrocortin” pare a juca un rol important în teoria rezistenței periferice. Ea inhibă fosfolipaza A2 (substratul sintezei de PG), conducând astfel la scăderea nivelului de PG.

2.3. HTA malignă

HTA malignă este o formă particulară de HTA, cauzată de o creștere rapidă a TA, și caracterizată prin existența hemoragiilor retiniene exsudatelor și/sau edemului papilar. Această entitate clinică nu poate fi diagnosticată în absența retinopatiei hipertensive – indiciu de arteriolită hipertensivă care poate afecta deopotrivă rinichiul, cordul și sistemul nervos central.

HTA malignă are un prognostic sumbru dat fiind că indică modificări vasculare importante, frecvent și afectare renală concomitentă. Deși s-a considerat că edemul papilar este o leziune mai severă, aceasta nu pare a afecta prognosticul mai mult decât în cazul prezenței singulare a hemoragiilor sau exsudatelor (așa zisa HTA accelerată).

Studiile pe modelul animal au stabilit că modificările optice în HTA malignă se datorează unei pierderi a autoreglării vaselor retiniene și consecutiv, unei hiperperfuzii și creșteri a presiunii transmurale. Integritatea endotelială este pierdută în segmentele arteriolare dilatate, favorizând „scurgerea” constituenților plasmatici și depunerea de fibrină în peretele vasului, conducând în final la necroza fibrinoidă. Aceste modificări vor produce leziuni ischemice și de hiperperfuzie în teritoriul aferent zonelor afectate.

Un aspect important este dat de interrelația dintre nivelul TA și capacitatea de adaptare a sistemului vascular, având în vedere că nu toți pacienții supuși unei aceleași valori tensionale dezvoltă HTA malignă.

HTA cronică produce îngroșarea și remodelarea peretelui arteriolar, ceea ce poate fi un mecanism adaptativ de prevenire a afectării vasculare față de stresul mecanic hipertensiv. Totuși, când TA crește brusc sau, peste un nivel critic, aceste mecanisme adaptative pot fi depășite, producând alterarea sistemului vascular.

Ca rezultat al stresului mecanic, anumite segmente ale sistemului vascular se dilată (producând un aspect de cîrnăcior – „sausage pattern”). Permeabilitatea endotelială este crescută în aceste segmente, ceea ce duce la extravazarea fibrinogenului, depunere de fibrină în tunica medie și necroza celulelor musculare netede (necroză fibrinoidă). Aderența plachetară la endoteliul alterat cu eliberarea consecutivă a factorului de creștere derivat plachetar induce migrarea celulelor musculare netede spre tunica intimă unde vor prolifera și produce mucopolizaharide. Aceste celule produc și collagen, rezultînd astfel o endarterită proliferativă, hiperplazie musculomucoidă și eventual obliterare fibrotică a lumenului vascular.

Ischemia renală conduce la activarea SRA, ceea ce poate determina creșterea suplimentară a TA și afectare vasculară progresivă. Natriureza spontană apărută precoce în cursul HTA maligne va fi urmată de depleție de volum, cu activarea SRA și/sau a catecolaminelor, ceea ce va spori și mai mult nivelul TA. De asemenea este posibil ca AG II să exercite un efect vasculotoxic. Activarea cascadei coagulării în lumenul vascular afectat va produce depunere de fibrină cu coagulare intravasculară localizată. Astfel, anemia hemolitică microangiopatică este o entitate patologică frecventă în cursul HTA maligne.

(1) Afectarea renală în HTA malignă

Modificări similare, de *necroză fibrinoidă*, apar și la nivelul vascularizației renale în HTA malignă. De asemenea, pot apare leziuni de *endarterită proliferativă* în arterele interlobulare. Se pare că eliberarea locală de mitogeni, cum ar fi AG II și endotelina sintetizate din endoteliul alterat, vor promova o astfel de proliferare. Îngustarea sau obliterarea consecutivă a lumenului arterial va determina atât ischemie glomerulară și tubulointerstițială cât și fibroză, leziuni care vor duce la pierderea funcției renale.

Modificările vaselor glomerulare conduc la insuficiență renală asociată cu o permeabilitate glomerulară crescută, proteinurie și hematurie.

(2) Afectarea vasculară sistemică în HTA malignă

Modificarea morfopatologică caracteristică în HTA malignă este *necroza fibrinoidă*. Structura normală a peretelui vascular dispare, fiind înlocuită de un material „fibrinoid – like”. Necroza fibrinoidă este de obicei asociată cu arii focale de vasodilatație și permeabilitate crescută. Aceste modificări sunt în principal rezultatul unui efect mecanic. Endoteliul segmentelor dilatate prezintă disrupții iar peretele vascular devine permeabil chiar față de particule mari (ex : carbon coloidal). Permeabilitatea crescută permite exsudarea plasmei în tunica medie, cu distrucție locală tisulară. Intima devine intens îngroșată de către inelele concentrice de collagen aproape până la obliterare. Acest răspuns trofic rezultă probabil din expunerea țesutului subendotelial

la factorii de creștere, într-un mod similar modificărilor trofice ce apar în placa ateromatoasă.

(3) Afectarea retiniană în HTA malignă

Afectarea retiniană este sine qua non-ul HTA maligne. Apariția hemoragiilor striate sau a petelor albicioase ("*cotton wool spots*") semnifică începutul dezvoltării necrozei fibrinoide și a endarteritei proliferative în rinichi și alte organe. Astfel, prezența retinopatiei hipertensive prezice apariția insuficienței renale terminale sau a altor complicații hipertensive amenințătoare în interval de 1 an, dacă nu se realizează un control adecvat al TA.

(4) Afectarea cerebrală

Vasele cerebrale de rezistență reacționează de obicei prin vasoconstricție în prezența unei presiuni crescute și vasodilatație în cazul scăderii TA, pentru a menține o circulație constantă. Hipertrofia acestor vase pare a îndeplini o funcție protectivă, procesul de autoreglare descris mai sus fiind intensificat în HTA de durată. Când TA depășește pragul de declanșare al procesului de autoreglare, apar arii focale de vasodilatație și edem. În particular pot apare hemoragii, zone de ischemie localizată și infarct – modificări ce stau la baza tabloului clinic de encefalopatie. Reducerea fluxului sangvin sub pragul necesar inițierii autoreglării va reduce fluxul sangvin cerebral și poate precipita un infarct cerebral.

Accidentul vascular cerebral este rar citat la copil, în schimb paralizia facială este o manifestare frecventă a HTA maligne la tineri.

Hipertensiunea arterială la nou născut

Hipertensiunea arterială (HTA) la nou născut are cel mai frecvent o cauză renală. Din acest motiv, evaluarea și îngrijirea acestor cazuri necesită prezența nefrologului.

Definiție

Atât nou născuții la termen cât și prematurii prezintă valoarea tensiunii arteriale în strânsă dependență cu vârsta gestațională și greutatea la naștere.

Friedman și Hustead consideră HTA sistolică o valoare ce depășește 113 mm Hg la treimăsurători consecutive timp de șase săptămâni. În studiile lor acești autori au remarcat că tendința la HTA a fost prezentă la copiii care au prezentat scorul APGAR scăzut și au necesitat asistență în serviciul de reanimare o perioadă mai lungă de timp.

Metoda de măsurare

Măsurarea valorii TA la un nou născut este dificilă. Rezultatele pot fi influențate de metodologia utilizată, mărimea manșetei sau starea de veghe sau somn a sugarului în momentul măsurătorii.

Valorile corecte sunt furnizate de măsurarea TA direct prin cateterul plasat arterial în serviciile de terapie intensivă. Metodele automate sau oscilometrice pot furniza valori exacte, uneori puțin diferite de cele sângerânde.

Etiologie

Cauzele cele mai frecvent întâlnite de HTA la nou născut, citate de J.T.Flynn (2000) sunt :

1. Cauze reno-vasculare

- tromboembolism
- stenoza arterei renale
- tromboza venei renale
- rubeola congenitală

2. Cauze reno-parenchimatoase

a. congenitale

- boala renală polichistică
- displazia renală plochistică
- scleroza tuberoasă
- hipoplazia unilaterală
- sindromul nefrotic congenital
- stenoza joncțiunii bazineto-ureterale

b. Câștigate

- necroza corticală
- necroza tubulară acută
- sindromul hemolitic și uremic

3. Cauze cardiace

- coarctația de aortă toracică

4. Cauze pulmonare

- displazia bronhopulmonară

5. Cauze endocrine

- hiperplazia congenitală a suprarenalei
- hiperaldosteronismul primar
- hipertiroidism

6. Intoxicații

- dexametazonă
- intoxicație cu vitamina D
- teofilina
- cafeina
- medicamente care conțin substanțe adrenergice
- intoxicații materne cu droguri

7. Neoplazii

- tumora Wilms
- neuroblastom
- nefrom mesoblastic

8. Cauze neurologice

- hipertensiunea intracraniană
- convulsii
- durere
- disautonomia familială

9. Diverse

- nutriția parenterală totală
- omfalocelul
- asfixia neonatală
- oxigenarea prin membrană extracorporeală

Cauzele renovasculare sunt implicate cel mai des în producerea HTA la nou născut. Trombembolismul arterei renale se produce mai frecvent după utilizarea arterei ombilicale în manevrele de reanimare ale nou născutului sau pentru diagnostic (aortografie).

Boala polichstică autosomal recesivă sau dominantă poate fi prezentă la nou născut caracterizându-se prin mase abdominale palpabile (contact lombar) și HTA. Copiii cu boală recesivă pot ajunge în primul an de viață la forme severe de HTA și pot avea risc de insuficiență cardiacă congestică.

Dintre bolile parenchimotoase renale câștigate, necroza tubulară acută sau necroza corticală pot fi acompaniate de HTA severă. Displazia bronhopulmonară este frecvent asociată cu HTA. Patogenia ei este neclară, dar este postulată posibilitatea intervenției hipoxemiei. Nu se știe în ce măsură producerea HTA poate fi atribuită hipoxemiei, ventilației mecanice, oxigenoterapiei sau a medicației utilizate (miofilin, diuretice, bronhodilatatoare).

Cauzele iatrogene de HTA constituie o categorie aparte. Medicația administrată în timpul tratamentului bronhopneumopatiilor poate produce HTA (dexametazona, miofilinul, adrenalina, etc). Copiii care primesc o nutriție parenterală totală pot dezvolta HTA prin creșterea aportului de lichide și sare.

Substanțele ingerate în timpul sarcinii pot determina HTA la nou născut. Este cazul drogurilor pe care unele femei însărcinate continuă să și le autoadministreze (cocaina, heroină).

Dintre cauzele diverse care pot determina HTA la nou născut trebuie subliniată utilizarea oxigenării membranare extracorporeale (ECMO). Patogeneza este neclară, fiind implicați mai mulți factori : modificări ale echilibrelor hidroelectrolitice, producerea hemoragiilor intracraniene, tulburări ale baroreceptorilor atriali.

Tablou clinic și diagnostic de laborator

La mulți copii HTA este asimptomatică și se descoperă numai prin monitorizare atentă. Totuși, la multe cazuri care ajung în serviciul de terapie intensivă sugestia de HTA severă este dată de de prezența insuficienței cardiace congestive. Un tablou clinic caracterizat de inapetență, tahipnee inexplicate, apariția perioadelor de apnee, letargie intercalate de perioade de agitație mergând până la convulsii poate fi de asemenea sugestivă pentru o HTA.

În evaluarea etiologică istoricul joacă un rol important (expunerile patologice antenatale, medicația utilizată în timpul nașterii sau antenatal, utilizarea unor manevre ca plasarea de cateter ombilical, medicație utilizată la nou născut).

Examenul clinic va releva eventualele caractere dismorifice ale noul născutului. Examenul atent al cordului și al abdomenului trebuie efectuat pentru a evidenția eventuale mase lombare, sufluri epigastrice sau lombare (stenoză de arteră renală).

Măsurarea TA la toate membrele va scoate din discuție coarctarea de aortă.

Datele de laborator necesare pentru evaluarea HTA la nou născut sunt următoarele :

- evaluarea funcției renale prin examen de urină (sumar urină, urocultură) și determinarea ureei și creatininei sangvine vor atrage atenția asupra unei boli parenchimatose
- hemoleucograma și numărarea plachetelor vor fi modificate în stările infecțioase, anemii severe sau sindrom hemolitic și uremic
- ecografia renală, metodă neagresivă, poate furniza date asupra dimensiunilor renale și a sistemului pielocaliceal (tumori, hidronefroză).

Activitatea reninei plasmatice crescută poate sugera o stenoză de arteră renală deși uneori aceste afecțiuni pot prezenta valori normale ale reninei plasmatice la nou născut.

Scintigrafia cu izotopi poate arăta o perfuzie anormală a rinichiului în fenomenul de tromboembolism. Metoda este dificil de aplicat la această vârstă.

Copiii cu HTA severă pot fi supuși unei angiografii care furnizează date precise în HTA prin stenoză vasculară. Metodologia de lucru este dificilă datorită calibrului mic al venei femurale. Din aceste motive este bine ca HTA să fie combătută medicamentos până la momentul când se pot utiliza aceste tehnici de diagnostic.

Tratament

Există foarte puține date asupra utilizării antihipertensivelor pe cale i.v. la nou născut. Utilizarea lor este marcată în special în formele severe de HTA cu risc de producere a accidentelor cardiace și neurologice.

Cele mai utilizate antihipertensive i.v. sunt :

- nicardipina, blocant al canalelor de Ca – se administrează i.v. în doză de 1-3 $\mu\text{g}/\text{Kgc}/\text{min}$ în perfuzie continuă, cu monitorizarea pulsului. Poate cauza tahicardie reflexă.
- Nitroprusiatul de Na este un vasodilatator venos și arterial. Doza este de 0,5-10 $\mu\text{g}/\text{Kgc}/\text{min}$, în perfuzie continuă
- Labetalolul este un alfa și beta blocant. Se administrează în doză de 0,2-1 mg/Kgc/doză în perfuzie continuă sau bolus
- Enalaprilul, un inhibitor al enzimei de conversie se administrează lent, într-o perioadă de 5-10 minute, în două de 15 $\mu\text{g}/\text{Kgc}$, putându-se repeta la 8-24 ore. Poate determina hipotensiune prelungită. Prin prelungirea curei poate induce o scădere a perfuziei renale cu insuficiență renală.

Dintre antihipertensivele orale cele mai utilizate sunt :

- captoprilul – în doză de 0,01-0,5 mg/kgc/doză, maxim 6 mg/zi. Trebuie monitorizată creatinina serică și nivelul potasiului
- amlodipina, blocant al canalului de calciu se administrează în doză de 0,1-0,3 mg/kgc/doză, maxim 0,6 mg/kgc/zi
- propranololul – se administrează în doză de 1 mg/kgc/doză, maxim 10 mg/kgc/zi
- clonidina – este un alfa agonist central care se administrează în doză de 0,05-0,1 mg/doză. Poate induce somnolență și uscăciunea mucoaselor. Întreruperea bruscă a tratamentului poate produce rebound al HTA.

Intervențiile chirurgicale pot fi indicate în HTA secundară tumorală (tumora Wilms, neuroblastom). În cazul HTA malignă secundară unei boli renale polichistice se poate ajunge la nefrectomie bilaterală.

Prognostic

Prognosticul depinde de boala de bază. HTA legată de cateterizarea venei ombilicale se poate rezolva sub tratament antihipertensiv într-o perioadă de timp. Alte forme de HTA secundară bolii polichistice sau a altor afecțiuni parenchimatose renale se pot prelungi dincolo de perioada de sugar.

Copiii care au beneficiat de corecția chirurgicală a stenozei de arteră renală sau coarctăția de aortă pot dezvolta ulterior HTA prin restenozarea arterelor la nivelul suturilor.

Valorile normale ale tensiunii arteriale la copil

Valorile tensiunii arteriale la băieți – percentile pentru talie și greutate															
Vârsta (ani)	TA Percentile	TA Sistolică (mmHg)							TA Diastolică (mmHg)						
		Percentile ale taliei							Percentile ale greutății						
		5	10	25	50	75	95	5	10	25	50	95			
1	50	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50	91	92	94	96	98	99	100	53	53	54	55	56	57	57
	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	50	92	94	95	97	99	100	101	55	55	56	57	58	59	59
	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	50	94	95	97	99	100	102	102	56	57	58	59	60	60	61
	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	50	95	96	98	100	102	103	104	57	58	59	60	61	61	62
	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	50	97	98	100	102	103	105	106	58	59	60	61	61	62	63
	9	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90

Valorile tensiunii arteriale la băieți-percentile pentru talie și greutate-continuare

Vârsta (ani)	TA Percen- tile	TA Sistolică (mmHg)							TA Diastolică (mmHg)						
		Percentile ale taliei							Percentile ale greutății						
		5	10	25	50			95	5	10	25	50	75	95	
11	50	99	100	102	104	105	107	107	59	59	60	61	62	63	63
	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	50	101	102	104	106	108	109	110	59	60	61	62	63	63	64
	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	50	104	105	106	108	110	111	112	60	60	61	62	63	64	64
	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	50	106	107	109	111	113	114	115	60	61	62	63	64	65	65
	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	50	109	110	112	113	115	117	117	61	62	63	64	65	66	66
	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	50	111	112	114	116	118	119	120	63	63	64	65	66	67	67
	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	50	114	115	116	118	120	121	122	65	66	66	67	68	69	70
	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

TA, tensiune
arterială

* Percentila 90 este 1.28 DS, percentila 95 este 1.645 DS și percentila 99 este 2.326 DS peste medie.

Tensiunea arterială la fete – percentile pentru vârstă și talie															
Vârsta (ani)	TA Percentile	TA sistolică (mmHg)							TA diastolică (mmHg)						
		Percentile ale taliei							Percentile ale taliei						
		5	10 90	25	50	75	95	5	10 90	25	50	75	95		
1	50	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	50	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

Tensiunea arterială la fete – percentile pentru vârstă și talie (continuare)													
Vârsta (ani)	TA Percentile	TA sistolică (mmHg)						TA diastolică (mmHg)					
		Percentile ale taliei						Percentile ale taliei					
		5	10	25	50	75	95	5	10	25	50	75	95
11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	63
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	88
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	64
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	89
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	65
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	90
14	50	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	66
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	91
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	67
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	92
16	50	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	68
	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	93
17	50	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	68
	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	93
TA, tensiunea arterială													
* percentila 90 este 1.28 DS, percentila 95 este 1.645 DS, percentila 99 este 2.326 DS peste medie.													

- * The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents Pediatrics, 114: 555-576, 2004

Bibliografie

1. Sorof JM., Poffenbarger T., Franco L., Evaluation of white coat hypertension in children; importance of the definitions of „normal” ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension, *Am J Hypertens.*, 2001, 14: 855-860
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in children and adolescents - The forth Report on the diagnosis, education and treatment of high blood pressure in children and adolescents, *Pediatrics*, 2004, 114: 555-576
3. Barath A., Sandor T. Ilana Nemeth, Different pathomechanisms of essential and obesity associated hypertension in adolescents, *Pediatr Nephrol*, 2006, 21: 1419-1425
4. Robinson RF, Batiski DL., Hoyes JR., Nahata MC., Mahon ID, Body mass index in primary and secondary pediatric hypertension, *Pediatr Nephrol*, 2004, 19, 1379-1384
5. Safian R. D., Textor S. C, Medical progress: renal artery stenosis, *N Engl J Med* 2001; 344: 431-442.
6. Mitsnefes MM., Daniels SR., Schwartz SM., Khoury P., Strife CF., Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis, *Pediatr Nephrol*, 2001; 16: 318-323
7. Hammond S, Wells JR, Marcus DM, Prisant LM. Ophthalmoscopic findings in malignant hypertension, *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 8(3): 221-3, 2006
8. Lieberman E, Pediatric hypertension: clinical perspective, *Mayo Clin Proc*, 1994; 69: 1098-1107.

Capitolul 3

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

O. Brumariu, R. Müller

Definiție

Insuficiența renală acută (IRA) se caracterizează prin scăderea brutală a ratei de filtrare, creșterea concentrației de creatinină și produși azotați în sânge și incapacitatea rinichiului de reglare a homeostaziei hidroelectrolitice.

Se pot distinge două forme clinice în funcție de cantitatea de urină eliminată :

- IRA oligurică
- IRA cu diureză păstrată (non-oligurică)

Semnul cardinal al IRA cel mai frecvent înainte este scăderea volumului urinar. O scădere sub 100-400 ml pe zi la copilul mare sau 0,5-1ml /kg/h la sugar definesc oliguria (IRA oligurică).

Cele mai frecvente afecțiuni care se asociază cu oligurie sunt leziunile hipoxice ischemice, sindromul hemolitic și uremic, glomerulonefritele acute și glomerulonefritele rapid progresive.

Alte afecțiuni precum nefritele interstițiale sau nefritele toxice se pot asocia cu păstrarea unui volum normal de urină (IRA non-oligurică).

IRA non-oligurice au un prognostic net mai favorabil decât cele oligurice.

Se pare că diferența între IRA oligurică și non-oligurică constă în intensitatea agresiunii, aceasta fiind mai puternică în IRA oligurică.

În interpretarea retenției azotate trebuie să luăm în considerare și următorii factori :

- Masa musculară - copiii cu masă musculară scăzută nu prezintă valori mari ale creatininei, chiar dacă RFG poate fi mult scăzută.
- Leziunile hepatice - copiii cu leziuni hepatice severe nu prezintă un nivel crescut al ureei

Epidemiologie

Nu este cunoscută cu precizie frecvența IRA.

În studiile pediatrice se consideră că ischemia hipoxică și nefrotoxicitatea sunt cele mai frecvente cauze de IRA la nou-născuți. Nou-născuții care au prezentat asfixie severă la naștere prezintă o incidență crescută a IRA.

Factorii de risc genetici pot influența incidența IRA la nou-născut. Polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei este implicat în explicarea unor alterări ale activității sistemului renină-angiotensină și pot juca un rol în dezvoltarea IRA. Polimorfismul genei TNF α , IL 1, IL 6 și IL 10 în unele combinații poate condiționa un răspuns inflamator mai mare, putând favoriza IRA la nou-născuții infectați.

Etiologie

În funcție de cauzele ce o produc, IRA se poate clasifica astfel :

I. IRA prerenală poate să apară în următoarele situații :

1. Scăderea volumului circulant intravascular prezintă în :

- pierderi lichidiene gastrointestinale însoțite de deshidratări acute
- pierderi renale de sare (afectarea suprarenalelor)
- diabet insipid nefrogenic sau central
- pierderi în spațiul trei (sepsis, traumatisme, sindrom nefrotic)

2. Scăderea volumului circulant eficace întâlnită în :

- insuficiența cardiacă congestivă
- pericardita, tamponada pericardică

II. IRA prin boli renale propriu-zise

1. Necroza tubulară acută apărută prin :

- leziuni hipoxic-ischemice
- toxice medicamentoase : aminoglicozide, substanțe de contrast, Cisplatin, Ifosfamidă, antiinflamatoare nesteroidiene, Acetaminofen
- toxine exogene : etilen glicol, metanol, ciuperci, metale grele
- toxine endogene : mioglobină, hemoglobină
- nefrotoxicitatea acidului uric în sindromul de liză tumorală

2. Nefritele :

- Nefritele interstițiale idiopatice sau induse de medicamente (antibiotice, anticonvulsivante)

- Glomerulonefrite : GNA postinfecțioasă, GN membranoproliferativă, nefrita din LES, nefritele din infecții cronice, nefrita din purpura Hennoch-Schonlein, GN ANCA+, GN cu Ac anti membrană bazală glomerulară, Sdr. Goodpasture, GN rapid progresivă
- Leziuni vasculare : sindromul hemolitic și uremic, necroza corticală, tromboza de arteră renală, tromboza venei renale
- Cauze infectioase : sepsis cu sau fără CID, pielonefrite

III. IRA din uropatiile obstructive

- Obstrucția pe rinichi solitar
- Obstrucția ureterală bilaterală
- Obstrucția uretrală

Mecanisme fiziopatologice

În ultimii ani, studiile experimentale au demonstrat modificările celulare, moleculare și metabolice care însoțesc pierderea funcțiilor renale, precum și cele care sunt prezente în timpul recuperării acestor funcții.

1. Hemodinamica renală

În primele faze ale insuficienței renale acute se produce o vasoconstricție puternică, ceea ce explică termenul de nefropatie vasomotorie utilizat în această fază evolutivă. Fenomenele se conditionează astfel : factorul de agresiune acționând asupra epiteliului tubular îl lezează și determină eliberarea de substanțe vasoactive ce produc vasoconstricție în corticala renală. Aceasta va determina scăderea fluxului sangvin renal, cu scăderea GFR și apariția oligoanuriei.

Principalele substanțe vasoactive care intervin sunt :

- Sistemul renină-angiotensină. În urma stimulării se produce un exces de renină și angiotensină II, substanțe puternic vasoconstrictoare.
- Adenosina, rezultată din metabolismul adenin-nucleotidelor, are efect puternic vasoconstrictor. Intervenția ei în producerea IRA este încă neclară.
- Endotelina, care este un peptid puternic vasoconstrictor ce intervine ca o consecință a unei agresiuni hipoxic-ischemice puternice.
- Oxidul nitric (NO) – vasodilatator puternic produs de sintetazele induse sau constituate ale celulelor endoteliale tubulare. Stimularea NO în sistemul vascular renal pe calea NO sintetazelor va micșora vasoconstricția și va reduce leziunea.

- Prostaglandinele-substanțe vasodilatatoare. Utilizarea AINS poate determina o inhibiție a PG, accentuând vasoconstricția renală.

Deci, vasoconstricția joacă un rol prioritar în producerea IRA. Chiar dacă circulația se restabilește prin infuzie de substanțe vasodilatatoare și fluxul sangvin renal se normalizează, RFG poate rămâne scăzută. Astfel, dacă în primele faze vasoconstricția poate iniția producerea IRA, producerea leziunilor epiteliului tubular va rămâne dependentă și de alți factori.

Factori dependenți de nefron

Segmentul proximal al tubului nefronal este locul unde se produc multe schimburi ce necesită energie produsă prin procesele de fosforilare oxidativă. La scurt timp după accidentul ischemic se produc modificări histomorfologice.

Suferința celulelor epiteliale tubulare are drept consecință detașarea celulelor epiteliale de pe membrana bazală, obstrucția intratubulară, refluarea unor substanțe în circulație și producerea de tulburări metabolice.

Mecanismul molecular al *detașării epiteliului tubular* de membrana bazală se explică prin alterarea integrinelor, care fixează baza celulei epiteliale de ligandii membranei bazale.

Alte alterări metabolice celulare care se produc la nivelul rinichiului afectat sunt: eliberarea de molecule de oxigen reactiv, alterarea metabolismului adenin-nucleotidelor, alterarea calciului intracelular, modificarea metabolismului fosfo-calcic, modificarea polarității celulare, inducerea apoptozei

Moleculele de oxigen reactiv se eliberează prin lezarea mitocondriilor în timpul leziunii ischemice. Ele pot oxida lipidele și proteinele ce intră în componența altor structuri celulare determinând pierderea funcțiilor sau chiar distrugerea structurilor celulare.

Scăderea energiei prin reducerea drastică a producerii de ATP, consecința a alterării metabolismului adenin-nucleotidelor poate determina distrugerea structurilor celulare și pierderea unor funcții, care are drept consecințe: creșterea calciului intracelular, activarea fosfolipidelor și pierderea polarității celulare.

Modificările polarității celulare produc tulburări în zona polarizată a celulei, responsabilă de activități biochimice intense. Această zonă este bogată în co-transportori Na-dependenți și anti-porteri ai H^+ și Na^+ care afectează absorbția glucozei, aminoacizilor, fosfaților și bicarbonaților. Aceste reacții sunt efectuate prin intermediul pompei $Na^+ - K^+ - ATP$ -ază localizată cu predilecție în membrana bazo-laterală.

Moartea celulelor tubulare după leziunea ischemică se poate produce prin necroză sau apoptoză. Apoptoza reprezintă un mecanism important de moarte celulară în IRA cu mecanisme încă incomplet elucidate.

Obstrucția tubulară este produsă prin desprinderea celulelor necrozate de membrana bazală și colmatarea lumenului tubular. Odată cu această desprindere se produc leziuni ale integrității membranei bazale prin care se reîntorc în circulație o serie de substanțe secretate de rinichi (uree, creatinină, inulină). Acest fenomen permite afirmația că în această fază de IRA, clearance-ul renal al acestor substanțe nu reflectă corect RFG.

Aceste leziuni sunt ireversibile. Recuperarea funcției renale este dependentă de agresiunea factorilor declanșatori precum și timpul scurs până la începerea tratamentului. Recuperarea leziunii tubulare este condiționată de existența unor factori care intervin în refacerea funcțiilor celulare pierdute.

Factorul natriuretic atrial îmbunătățește fluxul sanguin renal și fluxul urinar. Mecanismele, încă neclare, par a fi atribuite proprietăților vasodilatatoare și crearea unei presiuni hidraulice crescute în interiorul lumenului tubular permițând o eliminare a cilindrilor granulari formați.

Alături de factorul natriuretic atrial, în recuperarea funcțiilor celulare ale nefro-ului participă :

- refacerea moleculelor de adeziune intracelulară (ICAM)
- regenerarea ATP prin normalizarea funcțiilor mitocondriale
- proteinele de șoc termic (heat shock proteins)
- factorul de creștere insulin-like 1 (IGF 1)

2. Mecanisme de lezare a rinichiului în diferite forme de IRA

A. Insuficiența renală acută prerenală

Stabilirea riscului de a se produce o IRA permite un tratament adecvat care previne instalarea acestei complicații : în IRA prerenală scade perfuzia renală, determinând scăderea fracției de filtrare. Corectarea la timp a volumului circulant permite revenirea la normal a funcțiilor renale, celula tubulară fiind intactă din punct de vedere morfologic și funcțional.

Prelungirea timpului de recuperare hemodinamică va determina lezarea celulelor tubulare și glomerulare, producându-se o IRA intrinsecă.

Perfuzia renală compromisă determină secreția crescută de catecolamine ce produc vasoconstricția arteriolei aferente și activarea sistemului renină-angiotensină. Angiotensina II stimulează producția protectoare de prostaglandine cu rol vasodilatator. O serie de studii au arătat că administrarea de IECA poate precipita IRA prin scăderea fracției de filtrare, iar administrarea de AINS grabește instalarea IRA prin inhibarea secreției de prostaglandine.

Scăderea perfuziei renale determină absorbție a Na și apei urinare crescute la nivelul tubilor contorți intacti pentru a conserva volumul circulant. Ca urmare,

osmolaritatea urinei crește peste 400-500 mOsm/l, iar Na urinar scade sub 20 mEq/l astfel încât fracția de excreție a Na (FENa) este mai mică de 1%.

La prematuri și la nou-născut funcțiile tubulare sunt relativ imature, astfel încât valorile corespunzătoare hipoperfuziei renale sunt reprezentate de o osmolaritate peste 350 mOsm/l, Na urinar mai scăzut de 20-30 mEq/l, FENa sub 2,5%.

B. Insuficiența renală intrinsecă

a) **Necroza tubulară acută (NTA)** se poate prezenta sub două forme anatomo-patologice: NTA hipoxic-ischemică și IRA nefrotoxică.

1. **NTA hipoxic-ischemică** este consecința unei insuficiențe renale funcționale prelungite sau a unor leziuni hipoxic-ischemice severe. Examenul de urină arată modificări minime: proteinurii sub 1 g/l și prezența cilindrilor granuloși. Markerii urinari relevă incapacitatea tubilor de conservare a sodiului și a apei. Creatinina serică poate crește (uneori cu 0,5-1 mg/dl/zi). Echografia renală arată că rinichii sunt de mărime normală, dar diferențierea corticalei de medulară se face cu dificultate.

Prognosticul este determinat de severitatea leziunii renale. Mortalitatea și morbiditatea e mai frecventă la nou-născut și la sugar. Decesul se produce datorită insuficienței organice multiple decât datorită IRA. Timpul în care se produce recuperarea este variabil, de la câteva zile la câteva săptămâni.

2. IRA nefrotoxică poate fi determinată de:

- IRA nefrotoxică indusă de medicamente: *aminoglicozidele* pot provoca IRA în funcție de doză, durata de aplicare, ca și de funcția renală înainte de administrarea antibioticului. Forma de IRA indusă este în mod obișnuit nonoligurică, putând trece neobservată. Efectul nefrotoxic al acestor antibiotice este amplificat de perfuzia renală scăzută asociată oricărei stări infecțioase. Mecanismul de producere al leziunii renale se datorează disfuncției lizozomale în celulele tubilor proximali. Leziunea este reversibilă o dată cu întreruperea antibioticului. Nivelul creatininei se va normaliza numai după câteva zile. Există dovezi că administrarea într-o singură priză pe zi a aminoglicozidelor nu afectează funcția renală, antibioticul păstrându-și eficiența.
- IRA nefrotoxică indusă de *substanțele de contrast* poate să apară la pacienții cu risc (deshidratare, stări infecțioase, diabet zaharat sau boală renală preexistentă). Folosirea substanțelor de contrast nonionice, cu osmolaritate mică, a redus incidența acestor accidente. Utilizarea N acetylcisteinei poate preveni accidentul la adulți, dar aceasta proprietate nu a fost încă demonstrată la copii. Antiinflamatoriile nonsteroidice pot acționa asupra hemodinamicii (vezi capitolul etiopatogenie). *Cisplatinul, ifosfamida, aciclovirul, amfotericina B, ciclosporina, acetaminofenul* sunt alte substanțe nefrotoxice recunoscute.

- IRA indusă de toxice exogene : *etilenglicolul și metanolul* sunt metabolizate de alcool dehidrogenaza, rezultând acizi organici ce induc acidoza metabolică. Intoxicația cu *etilenglicol* se caracterizează prin : hematurie, cristalurie de oxalați de calciu, hipocalcemie. Tratamentul, în ambele intoxicații constă în hemodializă cu bicarbonat, cât mai precoce, pentru a împiedica metabolizarea lor. Administrarea de omeprazole (4-metil pirazol) produce un inhibitor al alcool dehidrogenazei.
- IRA indusă de toxice endogene : *hemoglobinuria, mioglobinuria*, ce sunt consecința hemolizelor sau rhabdomicolizelor severe. Factorii de risc în producerea IRA sunt reprezentați de asocierea deshidratărilor moderate sau severe, de prezența unor afecțiuni renale preexistente sau a unui răspuns inflamator sistemic. Mecanismele de producere includ intervenția vasoconstricției, precipitarea pigmentilor în lumenul tubular și stressul oxidativ indus de gruparea hem. Tratamentul constă în refacerea rapidă a volumului circulant și utilizarea diureticelor (manitol, furosemid) pentru a împiedica depunerea acestora în tubi. În plus, alcalinizarea urinei crește solubilitatea mioglobinei și a hemoglobinei și previne leziunea tubulară.
- *Nefropatia urică și sindromul de liză tumorală* : leucemiile acute limfoblastice hiperleucocitare sau limfoamele cu celule B la copil pot induce o IRA fie prin infiltrația renală cu celule neoplazice, fie prin obstrucția tubilor de către acidul uric eliberat din celulele tumorale. Mecanismul de producere constă în precipitarea cristalelor de acid uric în tubi sau în vasele mici ale rinichiului. Sindromul de liză tumorală se dezvoltă în timpul tratamentului de atac al leucemiei, datorită cantității crescute de acid uric eliminată prin rinichi. Tratamentul consta în administrarea de uricozurice (Allopurinol), care limitează excreția de acid uric, dar crește eliminarea de precursori (xantină și hipoxantină) care sunt mai puțin solubili și precipită mai greu în tubi, precum și hiperhidratare asociată cu alcalinizarea urinei prin administrare intravenoasă de bicarbonat de sodiu. În cazuri severe se practică hemodializa sau hemofiltrarea. Prognosticul în general este bun, sindromul de liză tumorală dispărând când distrucția celulelor tumorale este completă.

b) **Nefrita interstițială** poate fi idiopatică sau secundară. Clinic, se manifestă prin : febră, artralgii, rash, uveită. *Sindromul nefrotic impur* poate fi asociat în nefritele interstițiale generate de AINS. Examenle de laborator pot evidenția retenția azotată asociată cu eozinofilie și leucociturie. Ecografia indică o creștere a dimensiunilor renale, iar PBR relevă un infiltrat interstițial cu eozinofile. Patogenia nefritei interstițiale este legată de o reacție de hipersensibilizare, cu dezvoltarea uneori a Ac antimembrană bazală tubulară. Tratamentul constă în excluderea medicamentului care a generat afecțiunea. Corticoterapia poate fi uneori utilă.

c) **Glomerulonefritele rapid progresive** sunt forme evolutive ce pot fi asociate unor entități cunoscute (nefrita Hennoch-Schönlein, LES, GN membranoproliferativă, GN postinfecțioasă, GN-ANCA pozitive, sindrom Goodpasture), dar și ca

forme idiopatice. Biopsia renală relevă formarea extensivă de semilune glomerulare (peste 75 % din glomeruli). Biopsia trebuie practică cât mai rapid pentru diagnostic și pentru a putea începe un tratament adecvat.

d) **Leziunile vasculare** sunt reprezentate de *tromboza de venă renală sau de arteră renală* care se produc mai frecvent la sugar și nou-născut. Tromboza arterei renale este legată de cateterizarea arterei ombilicale și se caracterizează prin hipertensiune arterială, hematurie, trombocitopenie și oligurie. Ecografic, rinichii apar de dimensiuni normale. În tromboza de venă renală rinichii apar măriți. Terapia vizează indicația exactă a cateterizării arterei ombilicale și evitarea gesturilor inutile. În cazul când trombusul e mare se pot utiliza anticoagulante și fibrinolitice (Streptokinaza).

e) **Necroza corticalei renale** este frecvent întâlnită la copilul mic și la nou născut.

Este provocată cel mai frecvent de șocul hipoxic-ischemic indus de dezlipirea de placentă, anoxia perinatală, transfuzia geamăn-geamăn, care pot activa cascada coagulării. Manifestările clinice și de laborator constau în : hematuria macroscopică, hipertensiune arterială, oligurie, trombocitopenie, sindrom de retenție azotată. Ecografia în primele faze indică rinichi de dimensiuni normale. Mai târziu poate releva micșorarea de volum a rinichilor. Prognosticul e mai sever decât în necroza tubulară. Copiii pot prezenta doar o recuperare parțială a funcției renale sau pot rămâne în IR terminală. Acestia necesită a fi dializați o perioadă de timp. Cei care au prezentat o recuperare parțială prezintă riscul de a dezvolta IR terminală în viitor.

f) **Sindromul hemolitic și uremic (SHU)**

SHU tipic se caracterizează prin prezența prodromului exprimat printr-o enterocolită hemoragică produsă de E. Coli serotipul O157H7. Acest serotip secretă o verotoxină (shiga-like) care poate induce un SHU în 5-15 % din cazuri. Riscul de a dezvolta SHU este condiționat de :

- asocierea unei leucocitoze mai mari de 13000/mm³ în primele 3 zile de enterocolită.
- utilizarea agenților antiperistaltici
- tratamentul cu antibiotice

Tabloul clinic constă din paloare, dată de anemie hemolitică, peteșii, ca expresie a unei trombocitopenii, oliguria / anuria, ce sunt expresia leziunii renale, leziunile tubului digestiv (necroza colonului), ce pot genera un abdomen chirurgical, afectarea sistemului nervos central manifestată prin convulsii, comă, letargie sau iritabilitate.

Tratamentul SHU constă din reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzii sanguine de necesitate, transfuzia de plachete în trombocitopenii severe și sângerări grave care necesită și intervenții chirurgicale. Prezența IRA impune hemodializă sau hemofiltrare venovenoză continuă. Plasmafereza se pare că nu influențează evoluția SHU. Synsorb,

un pentamer obținut din steaua de mare, este o substanță care leagă la nivelul tubului digestiv toxina shiga, prevenind efectele grave ale difuzării sangvine a verotoxinei, constituind o speranță în terapia SHU.

g) Șocul septic

IRA nu este specifică stărilor de șoc infecțios. Ea poate apărea însă în 19 % din cazurile de sepsis moderat, 23 % din cazurile de sepsis sever și 51 % din cazurile de șoc septic. Prezența infecției crește riscul decesului în cazurile de insuficiență renală acută. Asocierea sepsisului în aceste cazuri poate determina mortalitatea în 70 % din cazuri, spre deosebire de mortalitatea de 45 % din cazuri raportată în situațiile de insuficiență renală acută fără infecție.

Caracteristica hemodinamică în stările infecțioase grave este vasodilatația periferică. Ea conduce la scăderea rezistenței vasculare sistemice și scăderea postsarcinei cardiace cu prabușirea debitului cardiac. Factorul principal în producerea dilatației este oxidul nitric (NO) indus de procesul inflamator la nivelul endoteliului vascular. Oxidul nitric indus produce o rezistență vasculară la acțiunea noradrenalinei și angiotensinei II și modifică legile Starling. *Prin modificarea diferenței dintre presiunile oncotice și hidrostatice (dintre patul vascular și interstitiu) este influențat volumul circulant, care scade, iar alterarea distribuției serinelor din plasma și din lichidul interstițial are ca rezultat o creștere a presiunii oncotice în țesutul interstițial.*

Astfel țesutul pulmonar poate acumula lichide în spațiul interstițial, favorizând producerea unui edem pulmonar noncardiogenic la copiii cu infecții grave (Fig. 1).

Apariția edemului pulmonar necesită ventilație mecanică și crește riscul de deces în cazurile de șoc septic.

Alterarea funcției renale a fost atribuită hipoperfuziei renale. În primele faze ale șocului septic fluxul sangvin renal este normal sau crescut în contextul descreșterii rezistenței vasculare periferice. Trebuie subliniat faptul că deși fluxul sangvin renal pare normal, există totuși o redistribuție intrarenală a fluxului, fiind favorizate zonele juxtaglomerulare. Utilizarea medicamentelor nefrotoxice (antibiotice, substanțe de contrast iodate) în acest moment devine periculoasă, accelerând deteriorarea funcțională și chiar organică a rinichiului. Ulterior fluxul sangvin renal scade datorită vasoconstricției arteriolei aferente, care determină o insuficiență a autoreglării circulației renale. Această dereglare determină o scădere a perfuziei renale și a ratei de filtrare glomerulare. De aceea trebuie reținut că endotoxemia, fie că este însoțită de perfuzie renală normală sau scăzută, duce la scăderea ratei de filtrare glomerulare prin scăderea coeficientului de ultrafiltrare (Kf) și scăderea presiunii hidraulice transcapilare (Pqc).



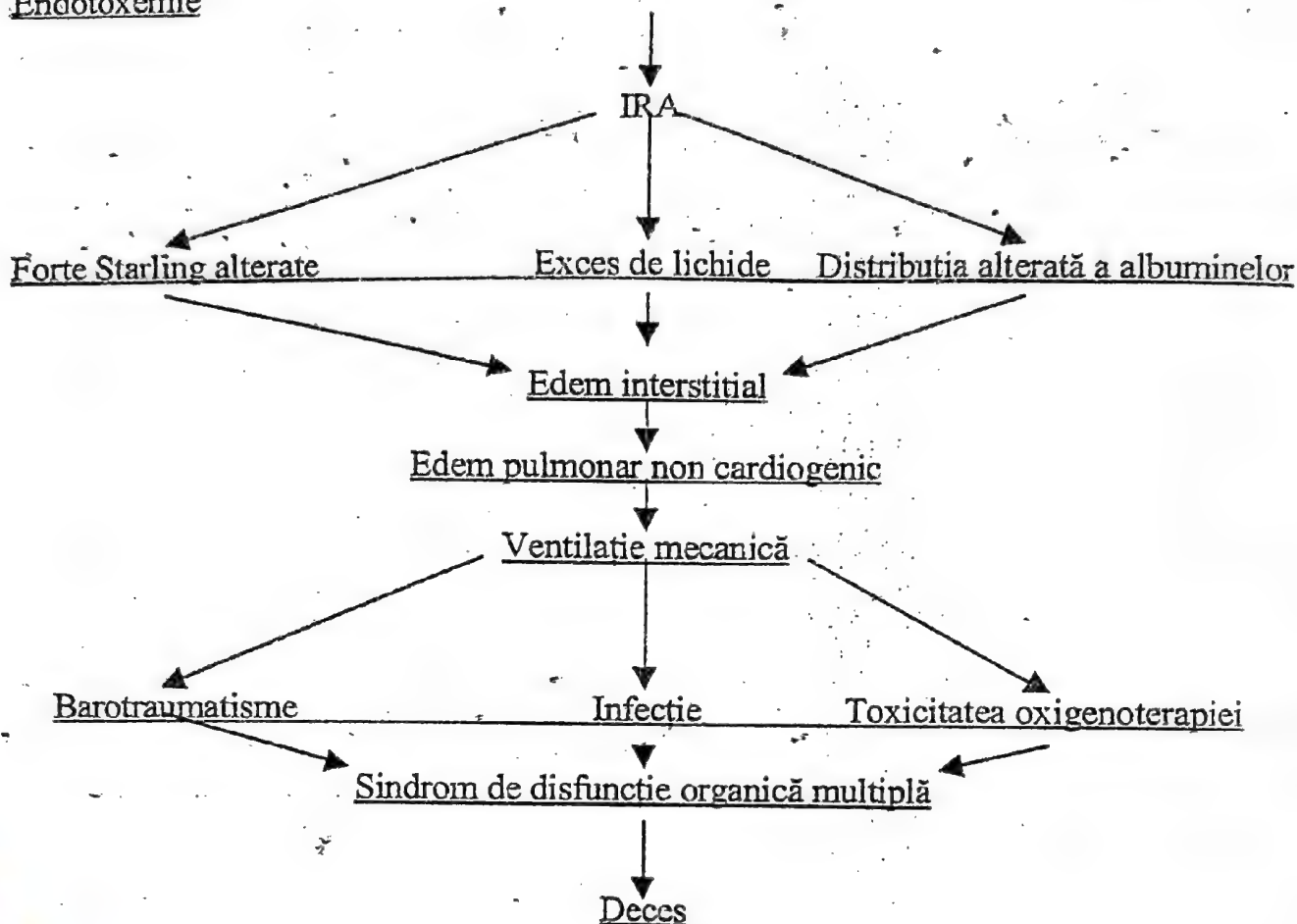
Endotoxemie

Fig. nr. 1. Producerea edemului pulmonar acut în cadrul sindromului de disfuncție organică multiplă din șocul septic.

Structura tisulară renală este influențată atât de vasoconstricția prelungită cât și de intervenția citokinelor proinflamatorii (TNF α , Endotelinul 1, Tromboxanul A₂, leucotrienele). Rezultatul acțiunii vasoconstricției și a mediatorilor proinflamatori este necroza celulelor endoteliale tubulare. Moartea celulei endoteliale tubulare se poate produce și prin apoptoza, ce poate fi indusă atât în primele faze ale producerii prin hipoxie, cât și în timpul reperfuzării rinichiului. Demonstrarea intervenției citokinelor în producerea tubulonecrozei sprijină aplicarea hemofiltrării în fazele precoce ale șocului septic, metoda care favorizează eliminarea substanțelor cu greutate moleculară mică.

Manifestări clinice ale IRA

Există uneori situații confuze în care simptomatologia produsă de IRA poate să fie mascată de o afecțiune acută, sau IRA să survină pe o afecțiune renală cronică (IRC acutizată).

100-400 ml / 87 copil mare
10,5 - 1 ml / kg / hr sugar

Se descriu două faze clasice:

- a) Faza oligurică se manifestă prin diminuarea eliminărilor de urină ajungându-se la oligurie sau anurie, supraîncărcare de volum, edeme discrete până la edeme generalizate, congestie circulatorie tradusă prin dispnee, ortopnee, EPA, cardiomegalie, HTA, encefalopatie, hemoragii cerebrale, anemie. Această fază durează aproximativ 3 săptămâni.
- b) Faza poliurică are drept semn cardinal reluarea treptată a diurezei care crește clinic, ajungând la poliurie. Ureea și creatinina pot să rămână la valori crescute o perioadă de timp și să scadă ulterior. Tubii uriniferi nu răspund în această fază la stimuli umorali sau nervoși, astfel că la sugari și copii mici se pot produce stări de deshidratare sau pierderi electrolitice. Durata acestei faze este în medie de 7-14 zile, dar poate dura uneori mai multe luni.

O serie de modificări clinice pot fi expresia unor tulburări metabolice asociate IRA :

- Hiperpotasemia poate fi accentuată de transfuzii de sânge, aport de K în perfuzii, antibiotice care au în compoziție K (penicilina), hipermetabolism (infecții, arsuri, hemoliza, rabdomioliza). Nu are traducere clinică, dar determină modificări EKG. Din acest motiv monitorizarea EKG este obligatorie la pacienții cu IRA. La valori ale potasemiei de 7,5 mEq/l apar pe traseul EKG unde T ascuțite, lărgirea complexelor QRS, absența undelor P, existând riscul instalării fibrilației ventriculare ce poate genera stop cardiac.
- Hipocalcemia se întâlnește frecvent în IRA. Se însoțește de creșterea fosforului, determinând un raport Ca/P scăzut. Se manifestă prin excitabilitate neuro-musculară care poate determina convulsii, spasm carpo-pedal.
- Hiponatremia rezultă din pierderi urinare și determină letargii, iritabilitate sau convulsii.
- Uremia se exprimă mai ales prin fenomene digestive reprezentate de grețuri, vărsături, inapetență datorate gastritei uremice.
- Acidoza metabolică are ca expresie clinică respirația Küssmaul

Diagnosticul IRA

IRA se poate instala brusc și neașteptat în cursul evoluției unei afecțiuni severe extrarenale. Din această cauză diagnosticul trebuie intuit în cazul oricărei afecțiuni severe cu instabilitate hemodinamică, funcția renală trebuind urmărită cu prioritate. Surprinderea unei IRA poate ridica probleme de diagnostic etiologic, de aceea datele anamnestice și examenul clinic trebuie analizate cu mare atenție.

Datele de istoric :

- existența unui episod diareic recent și a vărsăturilor pot sugera IRA prerenală sau SHU
- existența în urmă cu aproximativ două săptămâni a unui episod de faringită streptococică sau prezența la nivelul tegumentelor a leziunilor de impetigo pot sugera diagnosticul de glomerulonefrită acută poststreptococică
- asocierea febrei cu rash malar, artrita, semne pulmonare poate sugera o boală sistemică cum ar fi LES sau o vasculită sistemică
- anamneza pozitivă pentru administrarea de substanțe nefrotoxice (antibiotice, substanțe de contrast, agenți chimioterapici) poate sugera o IRA nefrotoxică
- arsurile, intervențiile chirurgicale laborioase pot sugera o IRA prerenală prin pierderi în spațiul III

- *Examinarea fizică* poate decela o serie de elemente importante, sugerând unele caracteristici fiziopatologice :

- semne care definesc un volum circulant crescut : tahicardie, distensie jugulară, hepatomegalie, HTA, tulburări neurologice
- semne care definesc un volum circulant scăzut : oligurie, uscăciunea mucoaselor, hTA, tahicardie, puls de amplitudine mică
- semne de boală sistemică : rash cutanat, adenopatii, hepatosplenomegalie, poliserozite
- oligoanuria asociată cu sindrom peteșial apărut după o boală diareică poate pleda pentru SHU

Datele de laborator sunt deosebit de importante pentru încadrarea bolnavului în forma clinică de IRA.

Examenele de laborator pot arăta următoarele anomalii :

- scăderea hemoglobinei poate fi în cele mai multe cazuri explicată prin hemodiluție. Este obligatoriu ca în cazul unei insuficiențe renale acute asociate cu o anemie severă să se urmărească excluderea unui sindrom hemolitic și uremic, a unei crize hemolitice sau a unei nefrite lupice.
- Complementul seric poate fi scăzut într-o glomerulonefrită acută postinfecțioasă, nefrită lupică sau o acutizare a unei glomerulonefrite membranoproliferative.
- Teste imunologice : detectarea anticorpilor antistreptococici (GNAPS), anticorpilor antinucleari (LES), anticorpilor anti membrană bazală (sdr. Goodpasture) sau anti citoplasma neutrofilului (vasculite sistemice cu afecție renală) pot aduce informații asupra mecanismului patogenetic.
- Tulburările electrolitice constau, de regulă, în hiponatremie, hiperpotasemie, hipocalcemie, acidoză metabolică.
- Retenția azotată e prezentă, valorile ureei și creatininei serice fiind mult crescute. Recent în 2004 grupul ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) a propus o nouă clasificare a IRA bazată pe mai mulți parametri : nivelul creatininei, magnitudinea retenției azotate, durata modificărilor, RFG, eliminările de urină.

Criteriile RIFLE (acronimul indică Risk of renal dysfunction, Injury, Failure, Loss of function, End stage kidney disease) sunt următoarele :

1. Risk

- Creatinina serică x 1,5 ori
- RFG scade sub 25%
- Eliminarea urinei sub 0,5ml/kg/oră pentru un interval de 6 ore

2. Injury

- Creatinina serică x 2 ori
- RFG scade cu 50%
- Eliminarea de urină sub 0,5ml/kg/oră pentru 24 ore

3. Failure of kidney function

- Creatinina serică x 3 ori
- RFG scade cu 75%

sau

- Creatinina serică x 4 ori
- Diureza scade sub 0,3ml/kg/ora ori anurie peste 12 ore

4. Loss of kidney function

- IRA persistentă - pierderea completă a funcției renale peste 4 săptămâni

5. End stage kidney disease

- Pierderea complete a funcției renale peste 3 luni

În consecință, surprinderea unei retenții azotate va trebui urmărită câteva zile pentru a putea încadra corect pacientul în funcție de aceste criterii.

- În *examenul urinei* prezența hematuriei alături de proteinurie și cilindri granuloși sugerează o IRA intrinsecă. Absența hematuriei în cazul unei pierderi acute a funcției renale pledează cel mai frecvent pentru o cauză prerenală a IRA.

Examenul urinei trebuie făcut rapid. Obținerea unui eșantion de urină trebuie urmată de plasarea unui cateter urinar ce permite măsurarea volumului urinar, precum și a unor markeri ce ne vor ajuta la diferențierea formelor de IRA (vezi tabelul 2).

TABELUL 1

Stabilirea formei de IRA pe baza datelor furnizate de examenul urinei

Test	Insuficiența renală acută prerenală	Insuficiența renală acută intrinsecă
Densitatea urinară	Peste 1020	Sub 1020
Osmolaritatea	Peste 500 mOsm/l	Sub 350 mOsm/l
Na urinar	Sub 20 mEq/l	Peste 20 mEq/l
FE Na (Na u. x Cr pl./Na pl. x Cr u.)	Sub 1 %	Peste 2 %

Culoarea roșu murdar („carne spălată”) a urinei este sugestivă pentru diagnosticul de glomerulonefrita acută postinfecțioasă. Modificarea culorii urinei nu este provocată numai de hematurie, fiind posibile și alte cauze. Este necesar un diagnostic diferențial al urinei roșii de urina închisă la culoare, aproape neagră din hemoglobinurie sau mioglobinurie, de urina cu sediment roșu datorat cristalelor de urați, de urina roșie datorată ingestiei unor alimente (sfecle) sau administrării unor medicamente (desferioxamina, fenotiazine), de urina roz/portocalie clară din criza de porfirie acută. Urina de culoare brun-închis poate fi expresia prezenței pigmentilor biliari.

În cazul hematuriei microscopice examinarea hematiilor la microscopul cu contrast de fază este foarte importantă. Prezența în sediment a hematiilor dismorfice sugerează o boală glomerulară.

Densitatea urinară crescută poate apărea în azotemia prerenală, iar densitatea scăzută în IRA intrinsecă.

Proteinuria mică sau medie ($< 1\text{g}\%$) poate reprezenta o azotemie prerenală, iar cea peste $1\text{g}\%$ apare de obicei în afectările rinichiului.

Evaluarea imagistică vizează depistarea etiologiei IRA. UIV nu poate fi efectuată în condițiile în care există retenție azotată. Echografia renală și vezicală oferă însă date importante despre prezența sau absența rinichilor, mărimea acestora, grosimea parenchimului renal, și prezența unei obstrucții. Radiografia renală simplă poate arăta prezența unor calculi radioopaci în aria de proiecție a rinichiului. Scintigrafia renală cu Tc-DTPA sau Tc-DMSA permite aprecierea diferențiată a secreției și excreției celor doi rinichi, aprecierea comparativă a RFG și vizualizarea prezenței cicatricilor renale. Puncția biopsie renală a fost mult timp contraindicată în IRA, dar în prezent este recomandată pentru depistarea glomerulonefritei rapid progresive (GNRP).

Tratament

IRA poate fi însoțită de modificări ale volumului sangvin, caracterizate prin scăderea sau creșterea acestuia. De aceea, administrarea de lichide trebuie să țină seama de aceste modificări volemeice. Corecția hipovolemiei trebuie făcută rapid pentru a împiedica instalarea efectelor hipoperfuziei renale prelungite, mai ales în șocul septic. Se recomandă administrarea de ser fiziologic 20ml/kg în perfuzie rapidă. Atragem atenția necesității de a temporiza practicarea UIV atunci când există bănuiala unei scăderi a perfuziei renale (stări infecțioase, în special), chiar dacă nu există semne de retenție azotată. Dacă volemia nu este corectată astfel, este necesară monitorizarea presiunii venoase centrale pentru ghidarea terapiei ulterioare.

Refacerea volumului circulant eficace se poate realiza și prin administrarea de sânge, plasmă, înlocuitori de plasmă (soluții coloidale, substanțe macromoleculare).

În stările septice care prezintă instabilitate hemodinamică se pot utiliza, alături de lichide, și substanțe vasoactive. Una dintre cele mai utilizate este Dopamina în doză de 5-15 $\mu\text{g/kg/min}$ cu acțiune vasoconstrictoare și natriuretică, ceea ce duce la îmbunătățirea fluxului sângvin renal și a formării de urină. Peptidului natriuretic atrial este o altă substanță ce poate crește RFG prin vasoconstricție a arteriolei eferente și vasodilatație a arteriolei aferente.

Hipervolemia se corectează prin restricție de lichide sau, în caz de necesitate, prin hemodializă cu ultrafiltrare. Odată normovolemia câștigată, ea se menține prin administrarea de lichide în cantitate egală cu pierderile prin perspirație, respirație sau pe cale digestivă (pierderi insensibile 400ml/min/24h)

Zilnic trebuie monitorizați următorii parametri: G, TA, puls, necesarul caloric, lichidele pierdute, aportul lichidian, diureza. În faza poliurică, de recuperare, aportul lichidian trebuie să fie adecvat pentru a nu se adăuga o IRA prerenală. Tratamentul diuretic cu Furosemid sau Manitol poate crește eliminările urinare.

Creșterea fluxului urinar nu trebuie considerată o îmbunătățire semnificativă a funcției renale, dar reprezintă un confort pentru aportul caloric și eventualele corecții acido-bazice și electrolitice. Doza de Furosemid este de 2mg/Kgc în administrare lentă iv (maxim 4 mg/min pentru evitarea ototoxicității). Această doză se poate repeta până la doza totală de 10 mg/kg/zi. Dacă nu se obține creșterea diurezei, se oprește administrarea.

Doza de Manitol este de 0,3g/ Kgc, în pev de 30 min și se poate asocia cu administrarea de Furosemid. Trebuie acordată o atenție deosebită riscului de supraîncărcare osmotică a tubilor renali, ce poate agrava leziunea preexistentă, acest fapt limitând utilizarea Manitolului.

Tratamentul *hiperpotasemiei* se impune după depășirea valorii de 5 mEq/l. Este interzisă administrarea de potasiu și este necesară monitorizarea pacientului prin ECG și ionograme repetate zilnic. Când valoarea potasemiei depășește 5,5 mEq/l se administrează pev cu glucoză 10-30% și rășini schimbătoare de ioni, Kayexalat 1g/Kgc p.o. în Sorbitol 70%, 2ml/Kgc. Sorbitolul determină diaree osmotică cu scăderea potasemiei. Valoarea potasemiei de 7 mEq/l indică o stare critică și impune administrarea de gluconat de Ca 10% în doză de 0,5 ml/ Kgc i.v. lent 10 minute cu monitorizarea ECG. Administrarea calciului iv contracarează efectele de membrană ale potasiului la nivelul miocardului. Dacă în timpul administrării se observă o scădere a ritmului cardiac sub 45 bătăi/min la copilul mare sau la sub 80 bătăi/min la sugar, se impune oprirea administrării calciului. Se poate asocia și administrarea de bicarbonat de Na 8,4%o în doză de 2 mEq/ kg iv. și pev cu glucoză 50% 1ml/kg

tamponată cu insulină ordinară 1 UI/ 5g glucoză administrată, care vor contribui la scăderea nivelului potasiului seric. Metoda este riscantă datorită hipoglicemiei ce se poate instala după administrarea glucozei tamponate cu insulină. În cazul persistenței hiperpotasemiei și asocierii fenomenelor cardiace se impune practicarea hemodializei.

Acidoza metabolică severă ($\text{pH} < 7,15$, $\text{RA} < 8 \text{ mEq/l}$) necesită corecție deoarece există riscul deprimării respirației, creșterii inotropismului cardiac și declanșării tetaniei. Se va face o corecție parțială a acidozei folosind formula :

$$(12 - \text{RA}) \times G \times 0,3 = \text{mEq NaHCO}_3$$

Tratamentul modificărilor metabolismului fosfocalcic se va face diferențiat în funcție de prezența sau absența manifestărilor de tetanie. În absența tetaniei se va încerca scăderea fosforemiei prin administrarea chelatorilor de fosfor, cum ar fi carbonatul de calciu în doză de 2-3g/zi. În prezența tetaniei se va administra Ca gluconic i.v. lent 0,5 ml/Kgc, cu monitorizare ECG.

Tratamentul hiponatremiei este absolut necesar mai ales în situații extreme când există riscul de edem sau hemoragie cerebrală. Corecția hiponatremiei se va face prin reducerea aportului lichidian și administrarea de NaCl 3 % (soluție hipertona) utilizând formula :

$$(125 - \text{Na real}) \times G (\text{Kg}) \times 0,6 = \text{mEq Na Cl}$$

Trebuie acordată o atenție deosebită riscului expansiunii volumului circulant cu apariția HTA și a IC congestive. În cazul apariției complicațiilor se va recurge la hemodializă.

Tratamentul hipertensiunii constă în excluderea aportului de sare și reducerea aportului hidric. Valorile de HTA severă impun administrarea de antihipertensive pe cale endovenoasă : Diazoxid iv 5 mg/ kg rapid – se poate repeta după 30 minute, Furosemid 1-2 mg/kg, Nitroprusiat de Na 0,5 – 10 mg/ kg/ min. În HTA moderată se pot utiliza Propranolol 1-2 mg/ kg, Minoxidil 0,25 – 1 mg/ kg, Hidralazină 1-5 mg/ kg/ zi Nifedipină 0,5 mg/ kg/ zi sublingual.

Tratamentul convulsiilor se va face cu Diazepam în doză de 0,3 – 0,5 mg/kg/ doză în ser glucozat 5% iv lent cu observarea respirației (deoarece poate determina depresia centrului respirator). După calmarea convulsiilor se va face tratamentul etiologic al acestora. Convulsiile în IRA pot fi determinate de : HTA, hiponatremie, hipocalcemie, accidente vasculare cerebrale, care vor fi tratate corespunzător.

Tratamentul anemiei severe se impune și constă în transfuzii de masă eritrocitară 5 - 10 ml/kg iv lent pentru a evita apariția HTA, IC sau a edemului cerebral.

Epurarea extrarenală se poate realiza prin hemodializă, hemofiltrare, dializă peritoneală. Indicațiile hemodializei în IRA sunt precise :

- Insuficiență cardiacă
- Edem pulmonar
- Encefalopatie hipertensivă
- Tulburări digestive necontrolabile
- Convulsii rebele la tratamentul clasic
- Manifestări metabolice severe (hiperpotasemie, hiponatremie, acidoză)

Prognosticul IRA

Prognosticul depinde de boala de bază. Când IRA apare în cadrul unei suferințe organice multiple, mortalitatea este mai mare. Producerea IRA în cadrul unei infecții grave poate determina o mortalitate de 70 % din cazuri, comparativ cu numai 45 % din cazuri când IRA se datorează altor cauze. Bolnavii care supraviețuiesc pot recupera funcția renală complet, parțial, sau pot rămâne în program de dializă cronică. De aceea, orice pacient care a prezentat un episod de IRA trebuie monitorizat în continuare pentru a surprinde la timp deteriorarea funcției renale.

Factorii prognostici de gravitate pot fi considerați : hipotensiunea, nevoia de substanțe vasoactive, instabilitatea hemodinamică și nevoia de ventilație mecanică și dializă.



Capitolul 4

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

O. Brumariu, Codruța Halîțchi-Iliescu

Definiție și terminologie

Insuficiența renală cronică (IRC) este definită ca o pierdere ireversibilă a funcțiilor renale, care are ca rezultat o scădere a ratei de filtrare glomerulară. Astfel, insuficiența renală cronică nu este o boală propriu-zisă, ci un stadiu evolutiv al mai multor afecțiuni renale. În mod obișnuit, boala este declarată în stadiul de insuficiență renală cronică dacă RFC este scăzută sub $75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ timp de minim 3 luni sau dacă în acest interval de timp creatinina serică e mai mare decât 2 mg\% ($176,8 \text{ mmol/l}$) pentru vârsta de 0-2 ani, $2,5 \text{ mg\%}$ (221 mmol/l) pentru vârsta de 3-10 ani și 3 mg\% ($265,2 \text{ mmol/l}$) pentru vârsta de 11-15 ani

În funcție de scăderea ratei de filtrare glomerulară, IRC se clasifică (dupa M. Kherr) astfel :

- **I Insuficiență renală recentă** („*Early renal failure*” – *ERF*) reprezintă scăderea funcției renale, cu o rată de filtrare glomerulară cuprinsă între **50-80% din normal**.
- **II Insuficiență renală cronică** („*Chronic renal insufficiency*” – *CRI*) reprezintă scăderea funcției renale, cu o rată de filtrare glomerulară cuprinsă între **25-50% din normal**.
- **III Insuficiență renală falimentară** („*Chronic renal failure*” – *CRF*) înseamnă scăderea funcției renale, cu o rată de filtrare glomerulară cuprinsă între **10-25% din normal**.
- **IV Insuficiență renală terminală** („*End stage renal disease*” – *ESRD*) reprezintă scăderea funcției renale, cu o rată de filtrare glomerulară **de 10% din normal** sau mai puțin.
- **V Uremia** – se produce cand RFG **scade sub 10%**. In aceasta faza rinichiul este incapabil sa mentina echilibrul ionic si acido-bazic, astfel ca acesti bolnavi dezvolta edeme, hiponatremie si hiperpotasemie. Uremia poate fi mortala in lipsa dializei.

Clearance-ul creatininei se poate calcula rapid, utilizând formula lui Schwartz.

Deoarece valoarea creatininei este influențată de masa musculară, interpretarea valorii creatininei serice trebuie să se facă ținând cont de starea sistemului muscular. La valori ale creatininei serice egale, copilul malnutrit, cu sistemul muscular slab reprezentat, are funcția renală mai alterată.

Epidemiologie

Raportul Institutului Național de Sănătate de la Bethesda, S.U.A., din 2002 a raportat 300.000 pacienți cu RFG sub 15 ml/min/1,73 m², 400.000 pacienți cu valorile RFG între 15-29 ml/min/1,73 m², 8 milioane pacienți cu valori între 30-59 ml/min/1,73 m², 5 milioane cu RFG între 60-89 ml/min/1,73 m² și 6 milioane cu afecțiuni renale cu RFG normală, dar care au potențial de a evolua spre IRC.

Crearea registrelor naționale de dializă și transplant au deschis o nouă perspectivă asupra incidenței IRC. Incidența IRC este raportată la 1-3 copii la 1 milion din populația generală. Într-un studiu din Chile (1996) este raportată o incidență de 5,7 cazuri la un milion de copii cu vârsta sub 18 ani.

Copiii reprezintă deci un procent relativ mic din totalul pacienților cu IRC, dar multe afecțiuni renale cronice prezente în copilărie pot evolua spre IRC la vârsta adultului tânăr. De aceea sunt necesare programele de prevenire primară care să includă cursuri de educație sanitară pentru familiile cu copii cu risc înalt, să constientizeze atât pacienții cu risc cât și pe cei care supraveghează sănătatea. Depistarea acestor factori de risc și prevenirea secundară trebuie să aparțină specialiștilor, care trebuie să diagnosticheze precoce afecțiunea renală, să monitorizeze evoluția și să surprindă la timp apariția semnelor de IRC.

Cele mai importante cauze de IRC sunt cuprinse în tabelul nr.1.

Cele mai frecvente cauze întâlnite sunt anomaliiile aparatului urinar. Uropatia obstructivă este raportată în 23% din cauzele întâlnite în S.U.A. (raportul NIH - Bethesda, S.U.A., 2002). Anomaliile aparatului urogenital generează insuficiența renală în prima decadă de viață. Dacă IRT apare după vârsta de 8-12 ani, este produsă, de regulă, de boli renale câștigate, dintre care cele mai frecvente sunt glomerulonefritele cronice.

TABELUL 1
Cauzele IRC la copil

Glomerulonefrite cronice
Boli congenitale/ereditare:
- malformații obstructive ale aparatului excretor
- agenezie renală
- displazie renală
- boli chistice renale (ADPKD, ARPKD)
- sindrom Alport

Văsculite
Boli metabolice:
- cistinoza
- nefrita urică
- nefropatia oxalică
Șocul septic, traumatisme sau exereze chirurgicale
Sindromul nefrotic congenital
Boli maligne:
- limfoame
- tumori renale și ale tractului urinar
Cauze neclasificate

Fiziopatologia IRC

Manifestările clinice din IRC reflecta o combinație între imposibilitatea menținerii echilibrului hidro-electrolitic, acumularea metaboliților toxici și lipsa unor hormoni (eritropoetina, forma bioactivă a 1,25 – dihidroxi-vitaminei D3, parathormonul).

Progresia bolilor renale spre IRC poate fi explicată prin *teoria nefronului restant*. Distrugerea nefronilor în urma procesului inflamator (PN recidivante, GN cronice) determină preluarea funcției de către nefronii restanți. Hiperfiltrarea produsă în nefronii restanți este expresia unei creșteri a tensiunii intraglomerulare, care se produce chiar în absența hipertensiunii arteriale sistemice. Existența presiunii intraglomerulare crescute induce producerea glomerulosclerozei. Mecanismul producerii acestei glomeruloscleroze include prezența stress-ului pulsatil indus de hipertensiunea intraglomerulară asupra pereților vasculari. Celulele mezangiale supuse acestor pulsații mecanice produc citokine proinflamatorii în cantități mari. Aceste citokine sunt responsabile de hipertrofia și hiperplazia glomerulară, și sunt considerate adevărați factori de creștere (angiotensina II, endotelinul, factorul de creștere derivat plachetar, factorul β de transformare a creșterii și TNF α). Agnes Fogo (2002) a raportat regresia sclerozei glomerulare la animalele tratate cu antagoniști ai receptorului 1 al angiotensinei sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

Excesul de proteine în dieta bolnavului cu IRC amplifică hiperfiltrarea în nefronii restanți. Reducerea proteinelor din dietă are ca rezultat o scădere a hiperfiltrării. Efectul benefic al regimului hipoproteic este atribuit și scăderii aportului de fosfor, ajutând la controlul hiperparatiroidismului secundar.

Lipidele intervin în progresia bolilor renale. Radicalii liberi de oxigen eliberați în cantitate crescută în IRC produc o oxidare a LDL. Aceste LDL oxidate exercită efecte toxice directe asupra celulelor nefronului, stimulând eliberarea citokinelor proinflamatorii. Utilizarea hipolipemiantelor poate avea ca rezultat normalizarea lipidelor, dar și încetinește progresia bolii renale cronice spre fazele terminale.

Un alt factor de progresie a bolilor renale cronice îl constituie alterarea hemostazei locale. Cantități crescute ale inhibitorului 1 al activatorului plasminogenului (PAI-1) au fost găsite în leziunile de scleroză glomerulară. Angiotensina II (ANG II) stimulează producția de PAI-1. Inhibarea ANG II produce și o modelare a procesului tromboză - fibrinoliză, determinând reducerea procesului de scleroză glomerulară.

Activarea plachetelor prin complexe imune circulante determină eliberarea substanțelor cu acțiuni chemotactice sau vasoactive (factorul de activare plachetar - PAF, factorul de creștere derivat plachetar - PDGF). Această participare a plachetelor în progresia bolii renale constituie suportul introducerii antiagregantelor plachetare în terapia nefropatiilor cronice.

Prezența leziunilor tubulo-interstițiale în evoluția unor nefropatii cronice este o consecință a factorilor proinflamatori descriși mai sus, precum și un element declanșator al unor fenomene locale, ce pot conduce la perpetuarea leziunii renale. Prezența acestor leziuni constituie un element de progresie autonomă de care clinicianul trebuie să țină cont când îl găsește semnalat în eșantioanele obținute prin biopsia renală. Prezența celulelor inflamatorii în interstițiul renal joacă rolul de stimulare a procesului de fibroză și scleroză.

În concluzie, glomeruloscleroza este o consecință a unei acțiuni complexe exercitate de factorii de creștere secretați de celulele renale reziduale, precum și a modificărilor metabolice, hemodinamice și de coagulare prezente în unele afecțiuni renale cronice (Fig.nr.1).

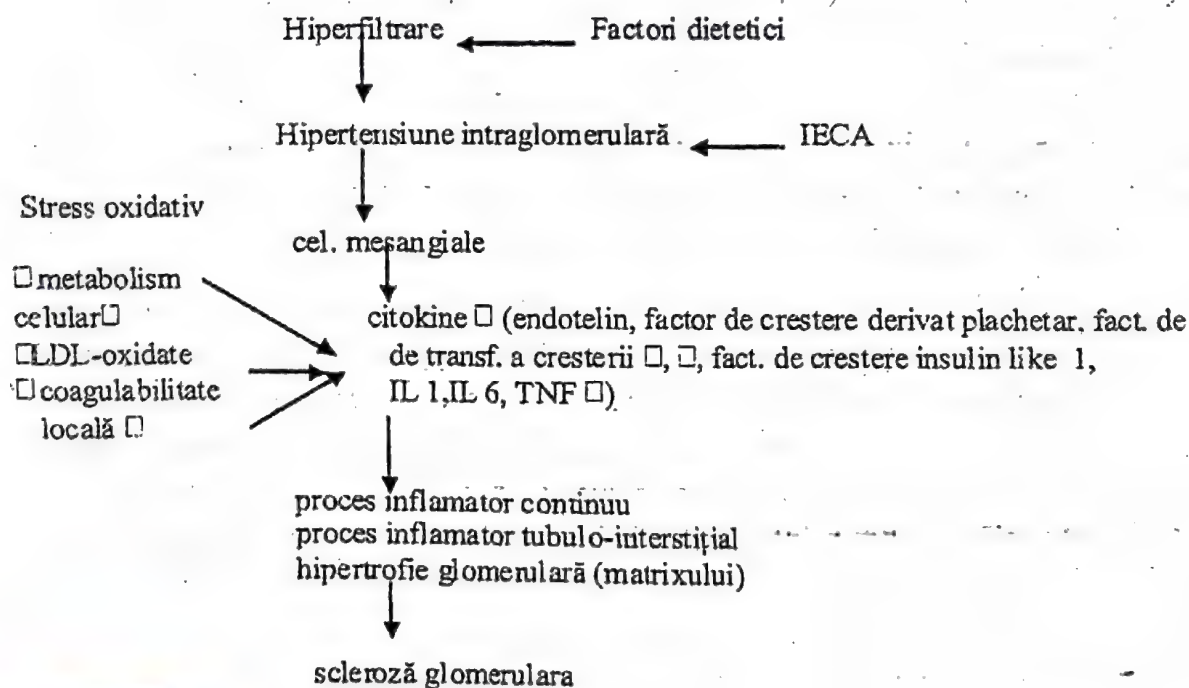


Fig. 1. Progresia bolii renale cronice spre IRCT

Sindroame clinice și biologice în IRC

I. Tulburările de creștere și dezvoltare în IRC

Creșterea și dezvoltarea normală a copilului poate fi afectată de apariția IRC, în funcție de vârsta copilului. Cea mai dinamică perioadă de creștere este observată în primii 2 ani de viață. În această perioadă creșterea este guvernată de factorii nutriționali. Apariția IRC va determina instalarea unei întârzieri în creștere foarte accentuată. Copilul cu IRC congenitală prezintă o întârziere în dezvoltare chiar în perioada intranatală. Această întârziere fetală poate fi explicată prin acumularea de substanțe care nu pot fi eliminate prin placentă. În perioada postnatală precoce (early postnatal life) anorexia, tulburarea echilibrului hidroelectrolitic dată de uremie, vărsăturile recurente, acidoza metabolică, precum și hipercatabolismul indus de apariția stărilor infecțioase sunt factori care pot compromite creșterea.

După această perioadă de dezvoltare rapidă, viteza de creștere scade. În perioada care urmează creșterea este influențată în mare parte de hormonul de creștere (GH) (vezi cap. VI). Pacienții care dezvoltă IRC după vârsta de 2 ani pierd în viteza de creștere proporțional cu gradul de afectare a funcțiilor renale. Creșterea este subnormală dacă RFG scade în jur sau sub $25 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Gradul anemiei, acidozei metabolice și malnutriția contribuie mai puțin la rata de creștere anuală.

În timpul pubertății câștigul în înălțime este de obicei redus la uremici. Observarea copiilor cu IRC ajunși la pubertate a relevat faptul că accelerarea creșterii, specifică acestei perioade, întârzie cu aproximativ 2-3 ani față de copiii normali. Această întârziere este influențată de durata IRC. Deși există totuși o oarecare accelerare a creșterii în timpul pubertății uremicului, rezultatul final este redus la ambele sexe. O fază de creștere prepūbertară prelungită poate permite o creștere aproape normală a uremicului, dar declanșarea pubertății va determina o pierdere a acestui câștig datorită unei viteze de creștere reduse a uremicului față de normal. Având în considerație că și durata pubertății e mai redusă la uremic, rezultatul e dezastruos, înălțimea fiind influențată sever, constatându-se o reducere de 2-3 DS. Creșterea din aceste faze este dependentă de mecanismele endocrine, în special de hormonii somatotrop și gonadotrop.

Astfel, la pacienții cu IRC care a debutat în copilărie, înălțimea atinsă la sfârșitul pubertății este sub percentilul 3 la 50% din cazuri. Înălțimea finală este mai compromisă la pacienții cu afecțiuni renale congenitale. Glomerulopatiile cronice, deși intervin mai târziu, pot produce o întârziere în creștere remarcabilă, determinând astfel ca o parte din pacienți să fie beneficiari ai tratamentului cu hormon de creștere.

Etiologia insuficienței de creștere în IRC

Patogeneza întârzierii în creștere este complexă și parțial înțeleasă. O serie de factori precum sindromul de malnutriție, tulburarea metabolismului hidroelectrolitic, acidoza metabolică, osteodistrofia renală și deficiența în factori hormonal (axa STH – IGF1) sunt responsabili de insuficiența de creștere. Pe lângă acești factori, momentul instalării IRC, durata și severitatea bolii, tratamentele utilizate și mediul social, pot juca un rol important.

Este ușor de înțeles că o afecțiune renală cronică cu o evoluție severă care apare în cursul primei copilării va influența creșterea organismului mai mult decât o apariție a aceleiași afecțiuni mai târziu, după închiderea cartilagiilor de creștere. De asemenea, acțiunea secundară a unor medicamente (ex. Prednison) poate să se suneze acțiunii unei boli cronice, afectând mai mult creșterea.

1. Sindromul de malnutriție

a) *Evaluarea stării de nutriție* la pacienții cu IRC se face prin aprecierea următorilor indici și constante antropometrice:

- Greutatea corporală – dificil de apreciat datorită jocului hidroelectrolitic și a edemelor prezente în fazele avansate ale bolii. De regula se urmărește greutatea seacă, mai ales în situația pacienților aflați în predializă sau chiar în cursul dializei cronice. Se consideră greutate seacă greutatea la care pacientul este normotensiv.
- Înălțimea corporală
- Indexul masei corporale (BMI) este calculat după formula

$$\text{BMI} = G \text{ (kg)} / T^2$$

OMS împarte malnutriția în 3 grade, în funcție de BMI:

- Malnutriție ușoară (BMI = 17-18,49)
- Malnutriție moderată (BMI = 16-16,99)
- Malnutriție severă (BMI < 16)

Este de reținut faptul că în cazul pierderii a mai mult de 10% din greutate într-o perioadă de 6 luni, pacientul trebuie investigat pentru malnutriție.

- Pliul cutanat tricipital, subscapular, suprailiac, circumferința braț mediu superior (măsurarea circumferinței brațului la jumătatea distanței între acromion și olecran).
- Albumina serică este un marker biochimic de malnutriție, dar și un factor predictiv al mortalității, dacă la începutul programului de dializă valoarea ei este sub 0,4g/dl.

- Prealbuminele reprezintă un indicator mai sensibil pentru malnutriție decât albuminele. O valoare sub 30 mg/dl este asociată cu o creștere a mortalității la pacienții cu IRCT aflați în dializă cronică.

Acești indicatori antropometrici și biochimici trebuie reevaluați la un interval de 3-6 luni.

b) *Cauzele malnutriției la copilul cu IRC* sunt următoarele :

- *Apetitul scăzut* - poate fi influențat de :
 - Acumularea toxinelor uremice
 - Stări de comorbiditate asociate :
 - infecții
 - inflamații sistemice
 - tulburări ale motilității gastrice (greturi și vărsături)
 - medicamente și diete insuportabile
 - sindromul anemic asociat
 - hiperleptinemia prezentă la pacienții cu IRCT

c) *Malnutriția se produce prin două mecanisme* : lipsa aportului energetic și prezența hipercatabolismului metabolic.

Aportul energetic scăzut este guvernat de lipsa apetitului, precum și de regimul dietetic hipocaloric și neatractiv. Nu pot fi excluse pierderile proteice urinare sau în lichidul dializat la bolnavi cu dializă peritoneală. Prezența acidozei metabolice corelează cu hipercatabolismul proteic. Scaderea metabolismului energetic determină o utilizare a aminoacizilor cu lanțuri ramificate ca sursă de energie alternativă. Acești aminoacizi (valina, leucina, izoleucina) au rol important în creștere. Administrarea de ketoacizi ameliorează statusul nutrițional. O dietă săracă în proteine (0,6 g/kg/zi) reduce acumularea produșilor toxici și poate întârzia progresia spre IRC, dar induce malnutritie și încetinește creșterea.

Procesul inflamator determina creșterea catabolismului, hiposerinemia și stress-ul oxidativ. Cauzele inflamației pot fi insuficiența renală însăși, care determină o acumulare de compuși proinflamatori, precum și creșterea activității oxidative a plasmei. Condițiile inflamației sunt generate de depresia imunității la pacienții uremici, care permit producerea infecțiilor cu germeni oportuniști. Deasemenea utilizarea de membrane bioincompatibile este sursa de inflamatie la pacienții în program de dializă cronică. Status-ul inflamator este indicat de creșterea proteinei C reactive (CRP).

Inflamația, alături de stress-ul oxidativ, generează leziuni epiteliale și, în prezența dislipidemie, poate accelera procesul aterosclerotic. Astfel, procesul aterosclerotic este în strânsă relație cu malnutriția și inflamația la bolnavul cu IRC terminală. Asocierea tulburărilor metabolismului fosfocalcic cu aceste condiții favorizează

depunerile calciului în peretele vascular, modificând elasticitatea și complianța vasculară. Astfel, malnutritia se evidenciază ca un factor de risc în mortalitatea prin boli cardiovasculare la pacienții cu IRC. Nivelul crescut de CRP este considerat un factor de risc de deces prin boli cardiovasculare.

2. Alte cauze ale tulburărilor de creștere și dezvoltare

Alte cauze ale tulburărilor de creștere și dezvoltare, cum ar fi osteodistrofia, acidoza metabolică, tulburările hidroelectrolitice, factorii hormonal, vor fi tratate în capitole separate.

II. Osteodistrofia renală

Modificările osoase produse în insuficiența renală cronică sunt descrise de aproape un secol. Rinichiul joacă un rol important în homeostazia electrolitilor, intervenind în metabolismul calciului, fosforului, magneziului și participă la catabolismul hormonului paratiroidian și la sinteza vitaminei D.

Modificările osoase produse îmbracă un aspect foarte larg, mergând de la leziuni scheletice asociate unui turnover înalt, la leziuni osoase cu turnover scăzut. Aceste leziuni sunt de diferite intensități, depinzând de durata și stadiul IRC. Se observă că tratamentul osteodistrofiei renale este cu atât mai dificil cu cât leziunile sunt mai severe. În consecință, este un deziderat ca diagnosticul să fie precoce și tratamentul să înceapă în primele faze de boală.

1. Patogeneza osteodistrofiei renale

Leziunile osoase cu turnover înalt sunt consecința hiperparatiroidismului secundar. Această tulburare hormonală este provocată de :

- retenția de fosfor,
- alterarea metabolismului vitaminei D,
- rezistența osului la acțiunea PTH,
- alterările receptorului sensibil la calciu.

Retenția de fosfor se dezvoltă în special când RFG reprezintă 25 – 30% din normal. Hiperfosforemia determină indirect creșterea secreției de PTH, prin scăderea nivelului de calciu și prin scăderea sintezei de calcitriol, datorită inhibiției enzimei 1 α hidroxilază. Această enzimă este responsabilă de conversia 25 – hidroxivitaminei D în metabolitul activ 1,25 – dihidroxivitamina D3.

Hiperfosfatemia a fost implicată în explicarea hiperplaziei glandelor paratiroide la pacienții cu IRC. La modelele animale, suplimentarea de fosfor induce creșterea

glandelor paratiroide, pe când restricția de fosfor va determina reducerea acestui proces. Hiperplazia glandei paratiroide și alterările în reglarea eliberării PTH sunt considerate drept factorii cei mai importanți care produc excesul secreției de PTH în IRC.

Alterarea metabolismului vitaminei D consta în primul rând în imposibilitatea transformării 25 hidroxivitaminei D în 1,25 dihidroxivitamina D₃, datorită scăderii enzimei 1 α hidroxilază. Nivelele scăzute de calcitriol induc o insuficiență absorbție a calciului la nivelul tubului digestiv și a tubului contort renal și determină apariția hipocalcemiei.

Pe de altă parte, calcitriolul reglează sinteza PTH prin intermediul receptorilor vitaminei D. Astfel, vitamina D este unul din factorii cei mai importanți implicați în reglarea PTH și a proliferării celulelor glandei paratiroide.

Alterările receptorului de sensibilitate la calciu este al treilea mecanism implicat în producerea leziunilor de osteodistrofie renală cu un turnover înalt al osului. Concentrația calciului extracelular este menținută la nivele normale prin acțiunea rapidă a PTH și a 1,25 dihidroxivitaminei D₃ asupra organelor țintă principale: osul, rinichiul și intestinul. Un rol important în secreția PTH dependentă de nivelul calcemiei îl joacă receptorii de sensibilitate la calciu (CaR). Ei sunt localizați la nivelul rinichiului, tractului gastrointestinal, glandei paratiroide și creierului. Localizarea acestor receptori la nivelul glandei paratiroide explică acțiunea calcimimeticelor, medicamente care scad pragul activării mediate de calciu a CaR și reduc secreția de PTH. Alterarea acestui receptor de calciu va determina o creștere a activității glandelor paratiroide și o secreție excesivă de parathormon.

Rezistența scheletului la acțiunea PTH. Pacienții cu IRC prezintă o întârziere în mobilizarea calciului și a fosforului sub acțiunea PTH. Mecanismele sunt neclare, dar intervenția toxinelor uremice, a hiperfosfatemiei și a vitaminei D sunt recunoscute.

Leziunile osoase cu turnover scăzut (boala adinamică sau osteomalacia). La copilul cu IRC, boala adinamică poate să se producă în situația în care aportul de calciu, fosfor sau de vitamina D este insuficient. La aceste condiții patologice se adăuga, în deceniile precedente, și utilizarea chelatorilor de fosfor pe bază de aluminiiu. Toxicitatea aluminiului a fost considerată o altă cauză a osteomalaciei la copilul cu IRC. Se mai citează drept cauze ale osteodistrofiei adinamice terapia agresivă cu vitamina D, folosirea soluțiilor de dializă cu concentrații mari de calciu.

Boala adinamică se caracterizează prin activitatea scăzută a osteoblastilor cu reducerea formării osului. PTH seric și fosfataza alcalină serică sunt scăzute, sugerând existența unui hipoparatiroidism. Trebuie să ne reținem atenția posibilitatea apariției unor episoade hipercalcemice, care reflectă incapacitatea sistemului osos de a încorpora un aport crescut de calciu.

2. Manifestări clinice

Retardul statural în IRC depinde de o serie de factori amintiți mai sus, printre care este inclusă și deficiența de calcitriol. Tratatamentul cu doze zilnice de calcitriol ameliorează creșterea în lungime a osului. S-a stabilit că există o corelație directă între viteza de creștere și nivelul PTH, acesta putând acționa ca un veritabil modulator al creșterii. Administrarea de doze mari și intermitente de calcitriol poate duce la suprimarea activității osteoblastice și la oprirea creșterii în înălțime a copilului prepuber cu IRC. Retardul statural este fie o consecință a supresiei PTH-ului, fie un efect direct al calcitriolului asupra activității condrocitului. Această întrebare nu are încă un răspuns cert. În plus, se știe că vitamina D poate produce o creștere a nivelelor proteinelor care leagă factorul IGF - 1, fiind responsabilă, în cazul deficienței, de blocarea creșterii. Copilul cu IRC răspunde mai greu la acțiunea hormonului somatotrop (Fig 1).

Durerile osoase sunt mai frecvent întâlnite la copilul cu osteodistrofie adinamică. În fazele incipiente ale bolii durerile osoase sunt nespecifice, dar pe măsură ce boala progresează durerile se localizează la nivelul coloanei vertebrale și a articulațiilor de sprijin: șold, genunchi, glezne. Durerile se accentuează la schimbarea poziției și la presiune.

Clivarea epifizelor este una din complicațiile cele mai handicapante produsă de osteodistrofie. Este întâlnită mai frecvent la copilul preșcolar la nivelul epifizelor femurale, pe când la copilul mare sunt implicate și epifizele ulnare sau radiale. Alte modificări pot fi întâlnite la nivelul metacarpienelor și a metatarsienelor. Clinic se manifestă prin mers legănat sau șchiopătat, sau chiar prin imposibilitatea deplasării. Clivarea epifizelor este mai frecvent întâlnită în formele de osteodistrofie cu turnover înalt al osului. Diagnosticul se confirmă radiologic.

Deformările scheletice apar în cazurile cu evoluție îndelungată, care nu au fost tratate ori au fost tratate incorect. Cele mai întâlnite aspecte sunt incurbarea oaselor lungi ale membrelor, localizată mai ales la nivelul membrelor inferioare. Pacienții cu vârstă sub patru ani pot avea semne clinice asemănătoare rahitismului carențial: lățirea metafizelor, craniotabes, bose frontale, matanii costale, anomalii dentare (Fig. 2, 3, 4).

Miopatia este prezentă în formele avansate și accentuează tulburările de mers deja existente. Nerecunoașterea ei determină restricții în activitatea fizică, ceea ce influențează negativ calitatea vieții acestor pacienți. Diagnosticul se pune pe baza istoricului bolii și a examenului clinic. Modificările electromiogramei sunt nespecifice, iar enzimele musculare sunt în limite normale. În mecanismele de producere sunt incluse hiperparatiroidismul secundar și tulburările metabolismului vitaminei D. Administrarea vitaminei D poate ameliora manifestările clinice.

Calcificările extrascheletice în țesuturile moi sunt întâlnite mai rar la copii decât la adulți. Milliner și colaboratorii au găsit la 120 de autopsii efectuate la copiii aflați în dializa cronică prezența calcificărilor extrascheletice în proporție de 60%. Aceste calcificări au fost descrise la nivelul vaselor de sange, plămânului, rinichiului, SNC, mucoasei gastrice și arterelor coronare. La 10% dintre copiii dializați se întâlnește „ochiul roșu”, expresie clinică a depunerii de calciu la nivelul corneei. Aceste calcificări pot fi evidențiate cu ajutorul lămpii cu fantă. Calcificările pulmonare pot determina o insuficiență respiratorie de tip restrictiv. Durerile articulare pot fi generate de cauzele descrise mai sus (osteoporoză, miopatie), dar și de inflamația locală generată de depunerile de calciu periarticular. Calcificările cardiace, vizibile mai ales la adult, pot afecta și la copil media vaselor (scleroza Mönckeberg) și pot reprezenta factori predictivi ai decesului. Aceste calcificări pot afecta și accesul vascular (fistula arteriovenoasă) pentru hemodializă, vasele coronariene și valvele cardiace.

3. Diagnosticul osteodistrofiei renale

a) *Modificări biochimice*

Calciul seric este adesea scăzut la copiii cu IRC moderată sau avansată, necesitând tratament precoce cu preparate de calciu și vitamina D.

Fosforul începe să crească în momentul în care RFG scade sub 30 ml/min/1,73 m² și trebuie menținut la nivele cât mai apropiate de normal, astfel încât produsul $Ca \times P$ să nu depășească 55 mg²/dl². Depășirea acestui prag determină creșterea riscului depunerii extrascheletice a calciului.

Fosfataza alcalină serică (FAS) este un marker biochimic al activității osteoblaștilor. Ea corelează direct cu leziunile histologice de tip osteitis fibrosa. Administrarea intermitentă a vitaminei D3 determină o scădere a valorii FAS, dar favorizează instalarea leziunilor specifice bolii adinamice.

Hormonul paratiroidian (PTH) joacă un rol crucial în producerea osteodistrofiei. Nivelele lui sunt crescute la pacienții cu IRC moderată sau severă. Metoda de măsurare a PTH-ului seric este imunometrică. Un nivel al PTH-ului peste 200 pg/ml corelează foarte bine cu leziunile de osteitis fibrosa. O valoare a PTH-ului sub 200 pg/ml pledează pentru o boală adinamică a osului. Existența unor metode noi de măsurare a PTH-ului crește șansa de a diagnostica noninvaziv alte subtipuri histologice, permițând o conducere mai corectă a tratamentului.

b) *Modificări radiologice*

Primele modificări se datorează hiperparatiroidismului secundar și marchează resorbția osoasă crescută. Ele sunt localizate subperiostal sau pe fața internă a corticalei. Cele mai frecvente modificări sunt întâlnite la nivelul falangelor medii sau proximale, a colului femural și în porțiunea proximală a tibiei.

Prezența eroziunilor și dispariția septurilor interalveolare la nivelul maxilarului reprezintă semne de hiperparatiroidism secundar grav.

Leziuni la nivelul zonelor de creștere, asemănătoare celor din rahitismul vitamino-sensibil pot fi observate la nivelul articulației pumnului la copilul cu IRC.

Semnele osteomalaciei sunt mai puțin frecvente la copil. La copilul mare pot să apară pseudofracturi și zone de pierdere de substanță vizibile în corticală osoasă. (Fig. 5, 6, 7).

c) Scintigrafia osoasă

Permite estimarea severității bolii osoase și poate face diferențierea între leziunile de osteitis fibrosa și cele cu turnover osos scăzut. De asemenea pot fi evidențiate și calcificările extrascheletice.

d) Biopsia osoasă

Furnizează date importante asupra osteodistrofiei. Indicațiile biopsiei osoase sunt următoarele :

- Investigarea unei hipercalcemii persistente, înaintea paratiroidectomiei.
- Hipercalcemie inexplicabilă asociată cu nivele ale PTH-ului între 200 – 500 pg/ml.
- Evaluarea histologică a răspunsului la variate modalități terapeutice.
- Diagnosticul bolii osoase induse de aluminiu.

Aspectele anatomopatologice întâlnite în osteodistrofia renală sunt :

- *Osteitis fibrosa* caracterizată prin rata crescută de formare a osului, asociată cu o creștere a resorbției osoase. Țesutul fibros este acumulat în trabeculele osoase precum și în măduva osoasă, accentuând sindromul anemic.
- *Boala adinamică a osului* se caracterizează printr-un număr scăzut de osteoblaști, cu formarea de osteoid, absența fibrozei și un număr redus de osteoclaști. Rata de formare a osului este scăzută.
- *Osteomalacia* este forma extremă a leziunilor cu turnover scăzut și se caracterizează printr-un exces de osteoid și acumularea de collagen nemineralizat în os. Activitatea osteoblastică este redusă, cu scăderea ratei de creștere a osului.
- Recent au fost descrise *forme mixte*, cu leziuni atât de osteitis fibrosa cât și de boala adinamică. Pacienții prezintă valori crescute ale PTH-ului, cu un os insuficient mineralizat.

III. Tulburările hematologice în IRC

1. Sindromul anemic

În 1836, Bright a făcut prima asociere între boala renală și prezența sindromului anemic. Anemia de cauză renală se dezvoltă când RFG scade sub 20-30 ml/min/1,73 m². Totuși ea poate fi întâlnită și în stadiile incipiente ale IRC, fiind provocată de alte cauze. Astfel, mecanismele de producere ale sindromului anemic sunt multiple, elementul central rămânând producția insuficientă de eritropoietină (EPO) de către rinichi.

Etiologie

Posibilele cauze ale anemiei sunt cuprinse în tabelul nr. I.

TABELUL I
Cauzele anemiei în IRC

INHIBIȚIA ERITROPOIEZEI	PIERDERI SANGVINE	SCURTAREA DURATEI DE VIAȚĂ A HEMATILOR
Producție scăzută de EPO	Hemodializa	Factori extracorpusculari (toxinele uremice)
Deficiență de fier și foliați	Eșantioane de sânge recoltate repetat în scop diagnostic	Factori corpusculari (rezistență scăzută a hematiilor la agenți oxidanți sau substanțe osmotice)
Inflamația cronică	Pierderi sangvine pe cale gastrointestinală	Hipersplenismul
Hiperparatiroidismul		
Tratamentul substitutiv inadecvat		

a) Inhibiția eritropoiezei

Producția scăzută de eritropoietină

În 1906, Cannaot și Deflandre au descoperit un factor umoral care stimulează eritropoeza. Erslev în 1953, izolează o glicoproteină cu greutatea moleculară de 3,5 kd, pe care o denumește eritropoietină. Mai târziu a fost identificată gena EPO pe brațul lung al cromozomului 7, deschizând era sintezei artificiale de EPO prin inginerie genetică.

Prin introducerea EPO recombinante umane (rHuEPO) în tratamentul anemiei din IRC s-a făcut un pas hotărâtor în ameliorarea calității vieții copilului cu IRC. Eritropoietina acționează ca un factor de creștere asupra precursorilor eritroizi la

nivelul măduvei osoase, permițând proliferarea și diferențierea tipurilor de eritroblaști și maturarea finală a eritrocitelor.

EPO este produsă în timpul vieții fetale și neonatale la nivelul ficatului, pentru că după această perioadă producția ei să fie preluată de rinichi. Afecțiunile renale cronice pot fi însoțite de anemie datorită distrugerii celulelor renale producătoare de EPO, sau de inhibiția producției locale de EPO de către citokinele proinflamatorii.

Hiperparatiroidismul secundar poate suprima eritropoieza datorită fibrozei produse la nivelul măduvei osoase.

b) Scurtarea duratei de viață a hematiilor

Durata de viață a hematiilor în insuficiența renală scade paralel cu agravarea anemiei. Eritrocitele pacientului uremic au o susceptibilitate crescută la stimuli mecanici, osmotici și oxidanți. Eritrocitele exercită la nivelul lor o activitate antioxidantă prin sistemul glutationului și al altor enzime antioxidante. Instalarea sindromului anemic produce astfel la pacientul uremic un puternic dezechilibru în apărarea antioxidantă.

În IRC creșterea stressului oxidativ se produce într-o stare paradoxală de hipoxie generală în anemie. Hipoxia generează la rândul ei producția de radicali liberi oxidanți cu multiple consecințe. Aceștia pot produce la rândul lor o reducere a fagocitozei, crescând susceptibilitatea uremicului la infecții. În plus, creșterea stressului oxidativ produce și o oxidare a LDL-ului care este un element care participă la progresia bolii renale.

c) Pierderile sangvine

Pacienții cu IRC în program de dializa cronică, pierd cu regularitate sânge prin eșantioanele de sânge recoltate pentru laborator. Nu vindecăm bolnavii recoltând prea des sânge pentru analize! Se constată, de asemenea, o pierdere moderată de sânge și pe calea gastrointestinală, prin microhemoragii ale mucoasei provocate de uremie și amplificată de administrarea de heparină.

d) Consecințele sindromului anemic se înregistrează asupra întregului organism, în special asupra sistemului cardiovascular. Se remarcă:

- reducerea postsarcinii datorită scăderii rezistenței sistemului vascular și a vâscozității sângelui;
- creșterea presarcinii datorită întoarcerii venoase crescute;
- creșterea funcției ventriculare stângi, prin creșterea activității simpatice și a factorilor inotropi. Această ultimă consecință va determina o hipertrofie maladaptativă.

Tratamentul anemiei cu eritropoietină poate produce o ameliorare a modificărilor cardiace, care este însă dependentă de severitatea acestor modificări. În consecință,

se desprinde ideea începerii tratamentului anemiei cu EPO încă din fazele precoce ale IRC, pentru a preveni producerea modificărilor cardiace.

Consecințele sindromului anemic asupra organismului sunt :

- rezistență scăzută la infecții ;
- scăderea funcției cognitive ;
- risc crescut de morbiditate și deces. Sindromul anemic prezent la copilul uremic reprezintă unul dintre factorii de risc non-convenționali de tulburări cardiovasculare și deces.

Evaluarea sindromului anemic se face prin următoarele teste de laborator :

- Concentrația hemoglobinei ;
- Indicii eritrocitari (VEM, CHEM, HEM) ;
- Număratoarea reticulocitelor ;
- Determinarea fierului seric ;
- Rezervele de fier circulant (feritină) ;
- Capacitatea de saturare a transferinei ;
- Măsurarea procentului de hematii hipocrome (determinare automată), care reflectă fierul disponibil pentru eritropoieză.

e) Tabloul clinic este cel al anemiilor în general. Simptomele se instalează lent, când hemoglobina scade sub 10 g/dl. Aspectul de laborator este cel mai frecvent acela al unei anemii normocrome, normocitare, aregenerative. De regulă, ea apare în faza de azotemie fixă, când RFG scade sub 30 ml/min/1,73 mp. Atunci când domină lipsa de fier aspectul hematiei este de microcit.

2. Defectele hemostazei în IRC

Sindromul hemoragipar la copilul cu IRC se datorează :

- Deficitelor plachetare cantitative sau calitative (alterări ale adezivității și agregabilității) ;
- Tulburărilor coagulării produse prin pierderea unor inhibitori ai coagulării (antitrombina III), deficienței de vitamina K, activității fibrinolitice crescute și prezenței în circulație a unor anticoagulanți heparin - like.

Ele sunt accentuate de substanțele toxice acumulate în sânge, care produc o inhibare a agregabilității plachetare, precum și de utilizarea heparinei. Oxidul nitric derivat din celulele endoteliale vasculare, prin contracararea vasoconstricției, favorizează tendința crescută la sângerare.

Complicațiile tromboembolice sunt foarte rare la copilul cu IRC. Dacă se produc, trebuie evaluată existența unui factor congenital predispozant.

IV. Modificările cardiovasculare la copilul cu IRC

Cauza principală de deces la adulții uremici o reprezintă afecțiunile cardiovasculare. În mod ciudat, la copilul uremic una dintre principalele cauze de deces rămâne afectarea cardiovasculară (R.S. Parker – Raportul anual asupra bolilor renale terminale în SUA 2001, J. of Pediatrics 2002). Astfel, rata de deces prin bolile cardiovasculare la copiii uremici, este de o mie de ori mai mare decât în populația generală de aceeași vârstă.

Decesul corelează foarte strâns cu existența hipertrofiei ventriculului stâng și a bolii coronariene. Dat fiind că la adultul uremic, de multe ori afectarea cardiacă există deja în momentul instalării bolii renale, factorii de risc tradiționali ai bolii coronariene sunt identificați în majoritatea cazurilor (HTA, diabetul zaharat, hiperlipemia și hiperhomocisteinemia). Acești factori sunt întâlniți și la copiii uremici, dacă sunt urmăriți cu atenție. HTA este prezentă la 70 – 80% dintre acești copii. În plus, dislipidemia și rezistența la insulină se dezvoltă în timpul dializei cronice. La acești factori se adaugă noi factori non – tradiționali, care cresc riscul decesului prin boală cardiovasculară: anemia, hipoalbuminemia, supraîncărcarea volemică, inflamația cronică și hiperparatiroidismul, explicând rata crescută a mortalității cardiovasculare la copiii uremici.

Modificările cardiovasculare întâlnite cel mai frecvent în IRC sunt:

Cardiomiopatia uremică (CMP)

Etiopatogenie

Factorii implicați în producerea CMP sunt: HTA, volumul circulant crescut, sindromul anemic, fistula arterio-venoasă, hiperactivitatea sistemului renină – angiotensină și a sistemului vegetativ simpatic, producția în exces a PTH-ului.

Elementul declanșator al disfuncției ventriculului stâng este hipertensiunea arterială. Ei i se adaugă sindromul anemic și scurtcircuitarea sângelui prin fistula arterio-venoasă, ducând la creșterea presarcinii. Supraîncărcarea de volum va determina creșterea volumului ventriculului stâng (dilatatie) și apoi a masei ventriculului stâng (hipertrofie), determinând o scădere a contractilității VS și instalarea disfuncției VS.

HTA va determina o creștere a postsarcinii, ce va determina o creștere a rigidității VS și o scădere a complianței, urmată de o creștere a presiunii telediastolice, cu instalarea disfuncției diastolice a VS. Disfuncția sistolică și diastolică a VS generează insuficiența cardiacă congestivă.



Anatomie patologică

CMP uremică se caracterizează prin: hipertrofia VS, fibroza miocardică, calcificări miocardice și modificări în arhitectura vasculară.

Diagnosticul CMP

Clinic se manifestă prin dispnee care impune poziția de ortopnee, cianoza de tip central, crepitante la baza toracelui.

Radiografia toracică indică o creștere a siluetei cardiace, cu un desen pulmonar accentuat și focare de umplere care semnează prezența edemului cardiac.

Ecocardiografia semnalează creșterea în grosime a peretelui posterior, un sept interventricular îngroșat și o masă ventriculară crescută. Indicatorii performanțelor cardiace sunt alterați (fracția de ejeție scăzută, fracția de scurtare scăzută, viteza medie de scurtare a fibrei circumferențiale mVcf1 scăzută, raportul perioada pre-ejeție / timp de ejeție a VS crescut, presiunea de umplere diastolică crescută, timpul de relaxare izovolumică crescut).

HTA

Severitatea HTA depinde de natura bolii renale primare și de gradul disfuncției renale.

Fiziopatologie

Mecanismele fiziopatologice ale HTA se rezumă în principal la prezența hipervolemiei și a vasoconstricției. Supraîncărcarea de volum este mecanismul principal de producere a HTA la copilul cu IRC. Volumul sangvin crește prin diminuarea capacității renale de a elimina excesul de apă și electroliți.

Vasoconstricția este o consecință a activării sistemului renină – angiotensină – aldosteron (SRAA), a sistemului nervos simpatic, precum și a eliberării de substanțe vasoconstrictoare derivate din endoteliu (endotelin – 1). Aceste substanțe produc o creștere a rezistenței vasculare periferice, iar persistența lor va crește postsarcina cardiacă.

Principalele consecințe ale HTA sunt următoarele :

- Hipertrofia VS cu disfuncția sistolică și diastolică ventriculară
- Accelerarea progresiei insuficienței renale prin producerea hiperfiltrării sau ischemie generală
- Accelerarea instalării leziunilor de ateroscleroză vasculară

- Îngroșarea peretelui vascular cu remodelare (hipertrofia și hiperplazia intimei și mediei)
- Alterarea complianței vasculare

Prezența HTA în fazele predialitice ale IRC, este un predictor independent al progresiei bolii spre IRC terminală.

Tulburările de ritm

Tulburările de ritm apar mai rar la copii. La bolnavii dializați poate să apară o tahicardie determinată de scăderea volumului circulant. La unii copii s-a remarcat prelungirea intervalului QT, care poate precede apariția tahicardiilor ventriculare, de cele mai multe ori fatale.

Pericardita uremică

Pericardita uremică este raportată destul de frecvent în IRC. Semnele clinice sunt clasice. În faza uscată simptomatologia este dominată de durerea precordială. Auscultația pune în evidență frecătura pericardică.

Apariția lichidului pericardic determină dispariția durerii precordiale și a frecăturii pericardice, în schimb se remarcă asurzirea zgomotelor cardiace și dispariția șocului apexian. Matitatea precardiacă se mărește. Aspectul radiologic clasic este de „cord în carafă”. Dispneea se accentuează, bolnavul luând poziția aplecată în față (rugăciunea mahomedană) pentru ușurarea respirației.

Bolnavul dializat prezintă o toleranță scăzută la ultrafiltrare (scădere în greutate). Tamponada cardiacă se întâlnește în special, în cazurile de pericardita hemoragică. Semnele evocatoare sunt: dispneea severă (poziție mahomedană!), puls paradoxal, turgescența venelor jugulare, hepatomegalie. Diagnosticul de certitudine este precizat ecocardiografic.

Modificările vasculare

S-a remarcat că la adultul uremic există o creștere a rigidității (stiffness) vasculare, însoțită de o scădere a complianței vasculare. Această rigiditate vasculară crescută este o consecință a instalării aterosclerozei, precum și a calcificărilor vasculare, în special pe tunica musculară (mijlocie).

Studiile făcute cu ajutorul tomografiei computerizate cu flux de electroni au demonstrat prezența calcificărilor coronariene la adulții tineri (20-30 ani) aflați în program de dializa cronică de la vârsta de 13-14 ani. Prezența acestor calcificări corelează mai mult cu markerii de inflamație și cu factorii de risc netradiționali și mai puțin cu cei tradiționali.

La copilul dializat se observă și o alterare a mediei vasculare decât o prezență a procesului atherosclerotic. Coates recomandă utilizarea termenului de arteriopatie uremică calcifiantă (AUC). Mortalitatea prin boli cardiovasculare la uremicul tânăr este o consecință a tulburărilor produse de AUC, cardiomiopatia uremică și în mai mică măsură a procesului de ateroscleroză.

Factorii determinanți pentru producerea calcificărilor coronariene sunt:

- Produsul $\text{Ca} \times \text{P}$ crescut
- Nivelurile crescute sau scăzute ale PTH
- Administrarea excesivă a vitaminei D
- Prezența procesului inflamator
- Timpul scurs de la începerea programului de dializă cronică.

Producerea acestei vasculopatii uremice se datorează unei particularități a celulei musculare netede de la nivelul vasului, care sub acțiunea toxinelor uremice și a vitaminei D în exces capătă caracteristici asemănătoare osteoblastului, secretând substanțe specifice acestuia (osteocalcină, osteopontină). În prezența unui produs fosfo-calcic crescut și a scăderii unor factori inhibitori ai calcificării (feritină, osteoprotegerină, proteină gla) se permite producerea procesului de calcificare la nivelul musculaturii vasculare.

Consecințele rigidizării vasculare sunt creșterea postsarcinii cardiace, care favorizează hipertrofia VS, creșterea vitezei unde pulsatile, care poate fi considerată un factor de predicție al mortalității prin boli cardiovasculare.

V. Modificările metabolice

1. Modificările hidroelectrolitice și acidobazice

Natriul

Rinichiul menține o natriemie normală prin creșterea excreției de sodiu în nefronii rezanți. La pacienții uremici se remarcă o creștere a factorului natriuretic atrial (FNA), care participă la homeostazia sodiului. În ciuda acestor modificări adaptative, eliminările de sodiu se fac mai lent. La o filtrare glomerulară de 30 ml/1,73 m²/min, este eliminată doar jumătate din cantitatea de sodiu eliminată în mod obișnuit. În consecință, o administrare crescută de sodiu la un bolnav cu IRC în faza predialitică, poate determina o creștere a volumului circulant. Invers, o dietă restrictivă de sodiu poate determina o scădere a volumului circulant, rinichiul nemaiaivând capacitatea de conservare a sodiului.

Potasiul

În IRC se remarcă o incapacitate de eliminare a potasiului, fenomen care se accentuează pe măsura pierderii funcției renale. În primele faze de insuficiență renală, homeostazia se menține prin creșterea eliminărilor renale și extrarenale. Se produce o creștere a excreției fracționate (secreția de potasiu la nivel tubular) în nefronii restanți, precum și o creștere a eliminărilor acestuia prin materiile fecale. În faza terminală aceste mecanisme sunt depășite și se produce o acumulare a potasiului sanguin. Creșterea potasiemiei se poate manifesta prin tulburări electrocardiografice (unde T ascuțite și de amplitudine crescută, lărgirea complexului QRS), care preced instalarea fibrilației ventriculare și a stopului cardiac.

Balanța hidrică

În IRC se produce un defect în capacitatea de concentrare a urinei, concentrația maximă ajungând la 300 mOsm/l (normal: 1500 mOsm/l). Astfel, densitatea și osmolaritatea urinară ajung să fie egale cu valorile plasmatică. Ultrafiltratul glomerular nu mai este rezorbit, apărând o izostenurie (densitatea urinară constantă și blocată în jurul cifrei 1010), care nu se modifică la administrarea de hormon antidiuretic. Manifestarea clinică este sindromul poliuric. Copilul mic poate fi diagnosticat și tratat în mod eronat pentru enuresis, întârziindu-se astfel diagnosticul de IRC.

Mai mult, datorită pierderilor excesive și a dependenței copilului de anturaj, se pot produce deshidratări, prin lipsa compensării pierderilor lichidiene. Aceste episoade de deshidratare pot agrava leziunile renale inițiale. Copiii cu IRC nu pot elimina un aport crescut de apă, ceea ce poate determina o creștere a volumului circulant. Această particularitate impune o monitorizare atentă a aportului parenteral de lichide la copilul cu IRC, care prezintă o stare critică, pentru evitarea unor complicații redutabile (edemul cerebral, edemul pulmonar acut, hipertensiunea arterială).

Acidoza metabolică

Rezultă din imposibilitatea excreției ionilor de hidrogen, sau a radicalilor acizi endogeni. Sarcina anionică este crescută prin retenția unor anioni ca fosfații, urații și sulfatii. Acidoza metabolică participă la accentuarea retardului statural, scăderea calciului ionic și producerea osteoporozei, agravarea hiperpotasiemiei, creșterea catabolismului proteic.



2. Modificările metabolismului glucidic, protidic și lipidic

Metabolismul glucidic

IRC se caracterizează prin intoleranță la glucoză, în ciuda unui nivel ridicat al insulinemiei. Această rezistență la insulină se datorează în mare parte toxinelor uremice. Dializa ameliorează intoleranța la glucoză. Apariția sindromului de malnutriție determină scăderea insulinei și accentuarea tulburărilor acestui metabolism.

Metabolismul proteic

Sindromul de malnutriție protein-calorică se instalează treptat în cursul evoluției IRC și se datorează inflamației cronice și lipsei de aport proteic necesar. Cele mai interesante modificări ale aminoacizilor plasmatici, cu implicații în evoluția bolii sunt următoarele:

Homocisteina, unul dintre aminoacizii al cărui metabolism depinde de vitamina B12, prezintă nivele plasmatice crescute la pacienții dializați. Aceste nivele corelează direct cu morbiditatea și mortalitatea prin boli cardiovasculare la acești pacienți.

Scăderea nivelului aminoacizilor ramificați (leucină, izoleucină, valină), utilizați ca sursă alternativă de energie, este implicată în producerea retardului staturo-ponderal.

L-Carnitina facilitează pătrunderea acizilor grași cu lanțuri lungi în mitocondrie, unde prin oxidare produc energia necesară în special contracției musculare. Nivelul ei scăzut în IRC determină o acumulare a acizilor grași la nivelul celulei musculare și scăderea capacității de contracție. Scăderea nivelului L-carnitinei este incriminată în producerea cardiomiopatiei uremice.

Metabolismul lipidelor

Modificarea caracteristică acestui metabolism în IRC este hiperlipemia. Într-o analiză atentă se observă o creștere a următoarelor fracții: trigliceridele, lipoproteinele cu densitate joasă (LDL), lipoproteinele cu densitate foarte joasă (VLDL) și colesterolul total. Nivelul lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) este scăzut. Aceste modificări încep să se contureze când rata filtrării glomerulare este în jur de 30-40 ml/1,73 m²/min.

Modificările metabolismului lipidic la uremic sunt consecința scăderii catabolismului trigliceridelor, precum și a unei sinteze crescute a VLDL la nivelul ficatului. Scăderea catabolismului trigliceridelor se datorează activității reduse a lipoprotein-lipazei (LPL). Rezistența crescută la insulină, precum și existența unor inhibitori ai LPL, explică în parte această deficiență.

De asemenea scăderea activității unei alte enzime, lecitin-cholesterol acyl transferaza (LCAT), este implicată în remodelarea HDL-colesterolului, având drept consecință

scădere a transportului colesterolului spre ficat. Nivelele Lp(a) sunt crescute la opiii dializați și reprezintă un factor de risc independent pentru producerea leziunilor e ateroscleroză și a trombozelor vasculare.

Aceste modificări ale metabolismului lipidic la copilul uremic explică atât producerea leziunilor de ateroscleroză mult mai rapid decât la populația generală, cât și accelerarea progresiei bolii spre IRC terminală.

7. Modificările sistemului endocrin

Hormonul de creștere (GH)

Acest hormon își exercită efectele sale somatotropice prin stimularea producției factorului 1 de creștere insulin - like (IGF - 1). Acest factor de creștere poate fi găsit în circulația sanguină (IGF - 1 circulant), fiind secretat de către ficat în urma stimulării de către GH, dar și local la nivelul cartilajelor de creștere, unde activează un factor de creștere paracrin sau autocrin. GH induce diferențierea precursorilor condrocitelor de la nivelul cartilajului de creștere, care devin mai responsive la acțiunea IGF - 1 și determină creșterea în lungime a osului.

IGF - 1 local și circulant sunt influențați de starea de nutriție a pacientului. Rata secreției GH la pacienții cu IRC are valori care diferă de la un pacient la altul și de la un studiu la altul. La pacientul puber secreția de GH a fost găsită redusă, indicând o sensibilitate scăzută a axei hormonului somatotrop, la efectul stimulant al hormonilor sexuali. Această discrepanță între valoarea normală sau crescută a nivelului GH și încetinirea creșterii, a dus la conceptul scăderii sensibilității la acțiunea GH, în condițiile uremiei. Prezența malnutriției și a acidozei agravează această lipsă de sensibilitate a structurilor. O explicație a acestei lipse de răspuns periferice la acțiunea GH este reducerea densității receptorilor din organele țintă ale GH.

Deși nivelele IGF - 1 sunt normale, bioactivitatea sa este foarte redusă. Scăderea reală a bioactivității se produce datorită apariției unor inhibitori, pe măsură ce IRC se agravează.

Gonadotropinele

Retardul pubertar este întâlnit foarte frecvent în IRC. Tulburarea este atribuită efectelor în funcția hipotalamică și a gonadotropinelor. Urmărind pubertatea la băieți, s-a remarcat o scădere a nivelelor de testosteron. Nu există multe date asupra funcției ovariene în perioada prepubertară. Se știe că femeia cu IRC terminală prezintă anomalii menstruale, infertilitate și diminuarea libidoului.



Insulina

Copiii aflați în faza de IRC terminală prezintă nivele crescute ale glicemiei, însoțite de nivele crescute ale insulinei, tablou specific fenomenului de rezistență periferică la insulină. Patogeneza acestei rezistențe la insulină implică existența unui inhibitor, deoarece tulburările se corectează prin dializă. La aceste fenomene se adaugă și o insensibilitate a pancreasului la glucoză și o neoglucogeneză crescută, ceea ce alterează la rândul lor metabolismul carbohidraților.

Utilizarea periferică insuficientă a glucozei poate afecta metabolismul proteic, contribuind la producerea insuficienței de creștere la copilul uremic. Asocierea hiperinsulinismului și a hiperglicemiei cu hiperlipemia creează un context favorabil producerii premature a leziunilor de ateroscleroză.

Hormonii tiroidieni

Nivelele T3 și T4 au fost găsite scăzute în uremie. Conversia T3 în T4 este scăzută. Nivelul TSH este crescut și rămâne un marker al hipotiroidismului în uremie. Unele semne din IRC terminală ca uscăciunea tegumentelor, oboseală, intoleranță la frig amintesc de hipotiroidism.

Cortizolul

Cortizolul este crescut, dar nu corelează cu severitatea IRC. Se observă o creștere a nivelelor acestuia în timpul sesiunilor de hemodializă.

Sistemul renină – angiotensină – aldosteron (SRAA)

Intervenția SRAA în producerea și menținerea HTA din IRC este clar dovedită. Descreșterea tensiunii arteriale în timpul sesiunii de hemodializă poate stimula eliberarea de renină fie indirect prin stimulare adrenergică, fie direct prin intermediul baroreceptorilor. Creșterea reninei poate fi stimulată prin depleția de apă și sare.

După transplant, nivelele crescute ale reninei se pot datora rinichiului restant, sau stenozei arterei renale secundare intervenției chirurgicale. Nivelul aldosteronului crește paralel cu cel al reninei plasmatică.

Catecholaminele

Nivelul catecholaminelor crește în timpul dializei, datorită ultrafiltrării, reflectând răspunsul sistemului simpatic la depleția de volum și scăderea tensiunii arteriale.

Factorul natriuretic atrial

Acest factor prezintă un nivel crescut în IRC, având drept rezultat creșterea RFG și a fracției de excreție a sodiului și a apei.

VII. Tulburările imunologice în uremie

Este statistic demonstrat ca mai mult de 60% dintre copiii uremici au suferit infecții grave și ca infecția este implicată în aproape 40% dintre decese. Aceste observații demonstrează că uremicul prezintă grave tulburări ale apărării antiinfecțioase. Principalele tulburări imunologice ale copilului cu uremie sunt următoarele:

- *Imunitatea nespecifică* este alterată prin scăderea chemotactismului.
- *Imunitatea umorală* este aparent normală, nivelele IgA, IgG și IgM fiind normale. Totuși, anticorpogeneza este diminuată. Seroconversia după vaccinarea antihepatita B, anitetică și antidifterică este mai diminuată la copiii uremici decât la cei sănătoși.
- *Imunitatea celulară* este alterată. Se remarcă o scădere a numărului de limfocite, cu scăderea subpopulațiilor CD4 și CD8, dar cu păstrarea raportului acestora în limite normale. Funcția limfocitului T este scăzută. Activitatea celulelor T helper este redusă global, iar răspunsul imun este preponderant după modelul TH1 și mai puțin după modelul TH2. În consecință, răspunsul prin anticorpi LT dependenți este redus. Acest fenomen explică răspunsul insuficient la vaccinarea antihepatică la pacienții uremici.

B. Evaluarea diagnostică a copilului cu IRC

Datele din istoric care atrag atenția IRC sunt reprezentate de:

- Scăderea apetitului și a activității fizice, oboseala
- Enurezis nocturn datorită nicturiei din sindromul poliuro-polidipsic
- Infecții tratate cu antibiotice sau alte medicamente nefrotoxice
- Istoric de infecții urinare recidivante
- Context familial care pledează pentru o boală ereditară: sindrom Alport, rinichi polichistic
- Antecedente renale care pledează pentru o glomerulonefrită cronică: sindrom hematuric persistent sau recidivant, HTA.

Examenul fizic poate evidenția:

- Întârzieri în creștere



- Prezența semnelor de rahitism sau a fracturilor pe os patologic
- HTA

Examele de laborator relevă:

- Anemie normocromă sau hipocromă, aregenerativă, sau anemie microcitară hiposideremică nonresponsivă la tratamentul marțial
- Retenție azotată și scăderea clearance-ului creatininei
- Acidoza metabolică însoțită de hiperpotasemie, hiponatriemie, hipocalcemie și hiperfosforemie
- Fosfatazele alcaline serice sunt de obicei crescute, pledând pentru o osteodistrofie renală
- Sedimentul urinar este caracterizat de proteinurie sau hematurie, sugerând o afecțiune glomerulară veche
- Densitatea urinară este scăzută.

Studiile imagistice utilizate sunt necesare pentru a evidenția modificările specifice IRC sunt:

- Ecografia, care va evidenția volumul diminuat al rinichilor.
- Cistografia retrogradă este necesară pentru eventuala evidențiere a refluxului vezico-ureteral cauzator al nefropatiei de reflux
- Studiul cu izotopi (DMSA, DTPA), poate cuantifica separat funcția renală a fiecărui rinichi.
- Radiografia osoasă poate evidenția modificările specifice osteodistrofiei renale
- Urografia intravenoasă este proscrisă.

C. Tratamentul în IRC

a) Tratamentul în faza predialitică

1. Regimul dietetic

Aportul de lichide este liber până la un clearance al creatininei de 35 - 40 ml/1,73 m²/min, ținându-se cont de pierderile urinare. Apariția oligoanuriei impune restricția de lichide. În această fază, aportul de lichide trebuie să fie riguros controlat. Cantitatea de lichide permise bolnavului trebuie să fie egală în principiu cu volumul urinar plus pierderile insensibile. În general se rezumă în medie la 20 - 30 ml/kg/zi.

Administrarea de Na și K: restricția de Na se impune în caz de HTA, sau dacă se produce o scădere a clearance-ului sub 15 - 20 ml/1,73 m²/min. Dacă IRC este consecința unei afecțiuni care asociază poliurie și/sau sindrom de pierdere de sare, pentru evitarea apariției stărilor de deshidratare, este permis aportul de Na în cantitate de 1 - 3 mEq/kg/zi, sub controlul tensiunii arteriale. Aportul de potasiu nu este

proscris decât în faza terminală, când apare oliguria și clearance-ul creatininei scade sub 25 – 30 ml/1,73 m²/min. Se interzic citricele, bananele, roșiile, ciocolata, precum și medicamentele care conțin săruri de potasiu, iar transfuziile sanguine se fac sub un control strict al cordului. Pentru evitarea accidentelor cardiace se poate administra Kayexalate (o rășină schimbatoare de ioni), în doza de 0,5 – 1 g/kg/zi, repartizată în trei prize.

Tratamentul acidozei metabolice se face prin administrarea de bicarbonate, pentru a menține rezerva alcalină la un nivel de 20 – 22 mEq/l. O persistență a acidozei permite menținerea unui efect negativ asupra creșterii, iar creșterea brutală a ionului de hidrogen endogen ar trebui înlăturată prin diminuarea catabolismului, scăderea volumului circulant și corectarea hiperfosforemiei.

Restricția proteică este indicată la bolnavul cu IRC, deoarece a fost asociată cu reducerea uremiei, a hipertensiunii arteriale, sau a osteodistrofiei. Reducerea proteinelor din dietă va reduce și aportul de sulfati, fosfati, sodiu și potasiu, ioni implicate în deteriorarea funcțiilor renale. Totuși, restricția de proteine poate avea și efecte negative, fiind implicată în patogenia insuficienței de creștere întâlnită la bolnavii cu IRC. Creșterea copilului necesită un aport crescut de proteine. Restricția proteinelor din dietă determină o scădere a unor factori implicați în creștere: factorul de creștere insulin-like - 1. Acest factor este independent de starea de nutriție și participă la creșterea în lungime a osului, precum și la producerea fenomenelor de hiperfiltrare și hipertrofie glomerulară.

The European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood a stabilit că o dietă cu un nivel scăzut de proteine de 0,8 – 1,1 g/kg/zi înlătură efectele negative asupra creșterii. Adăosul de ketoacizi creează posibilitatea încetării progresiei bolii spre IRC. Proteinuria este implicată în producerea hipertensiunii intraglomerulare și în consecință a ultrafiltrării excesive a proteinelor plasmatică. În parte, această alterare este mediată de angiotensina II, precum și de efectul potențial nefrotoxic al proteinelor care induc producerea locală de molecule proinflamatorii și vasoactive: endotelina - 1, MCP - 1 (proteina 1 monocitară chemotactica). Administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și a antagonistilor receptorului angiotensinei II, îmbunătățesc selectivitatea membranei bazale, scăzând nivelul proteinuriei.

2. Tratamentul anemiei

În mod ideal, tratamentul anemiei trebuie să înceapă din momentul în care valoarea hemoglobinei a scăzut sub pragul admis. Tratamentul precoce previne principalele complicații ale anemiei: scăderea capacității de efort, disfuncția cardiacă și apariția tulburărilor cognitive.

Fierul se poate administra pe cale orală în doze de 2 – 3 mg/kg/zi (fier elemental), împărțit în 2 – 3 prize. Se recomandă administrarea acestuia la două – trei ore după prânzurile principale și să se evite administrarea concomitentă cu chelatori de fosfor.

Terapia parenterală se recomandă la pacienții cu tulburări în absorbție sau la cei care prezintă intoleranță la preparatele orale. După inițierea hemodializei, datorită pierderilor suplimentare de sânge, se impune administrarea parenterală a fierului. Preparatul utilizat în pediatrie este fierul sucroză. Doza de atac este de 7 mg/kg, fără a depăși 100 mg/zi, urmată de administrări săptămânale de 2 mg/kg.

Eritropoietina este tratamentul de bază al anemiei în IRC. Ea poate fi administrată subcutanat, intravenos sau intraperitoneal. Majoritatea pacienților răspund la doze între 100 - 200 UI/kg/săptămână, administrate în trei prize. Doze crescute sunt solicitate în funcție de vârstă (copiii necesită doze mai mari decât adulții), de carența de fier, pierderile de sânge, prezența inflamației sau a osteodistrofiei. Doza de început este în medie de 50 UI/kg, administrată de trei ori pe săptămână. După atingerea hemoglobinei țintă de 11 g/dl se poate trece la doza de întreținere, care reprezintă în medie 1/3 din doza de atac și care se administrează o singură dată pe săptămână.

Efectele benefice ale eritropoietinei sunt :

- Scăderea necesarului transfuzional
- Ameliorarea efortului fizic și îmbunătățirea calității vieții
- Îmbunătățirea performanțelor cardiace
- Trebuie să fie monitorizată valoarea hemoglobinei. O valoare a hemoglobinei peste 13 - 14 g/dl crește riscul hipertensiunii arteriale sau a trombozelor.

3. *Tratamentul HTA*

Obiectivele tratamentului antihipertensiv sunt de a conserva funcția renală, de a preveni progresia bolii spre IRC terminală și de a preveni complicațiile cardiovasculare. Medicația antihipertensivă utilizată în IRC este cuprinsă în tabelul nr. II.

Antihipertensivele utilizate în encefalopatia hipertensivă sunt figurate în tabelul nr. III.

4. *Tratamentul întârzierii în creștere*

Tratamentul întârzierii în creștere constă în corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice și a acidozei metabolice, se adaugă și urmărirea atentă a aportului energetic. Aportul energetic recomandat copilului cu IRC trebuie să fie asemănător celui recomandat unui copil sănătos, de aceeași vârstă cronologică.

Conform recomandărilor Comitetului de Nutriție al Societății Franceze de Pediatrie, în faza predialitică sugarul trebuie să primească un aport energetic ușor crescut față de sugarul sănătos (100 - 115 kcal/kg/zi), iar copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 10 ani pot primi un aport caloric apropiat de cel recomandat copiilor sănătoși. Nevoile energetice se repartizează în felul următor : proteinele 7 - 10 %, glucidele 50 %, iar lipidele 40 %, cu un aport crescut de acizi grași nesaturați.

TABELUL II

MECANISM DE ACȚIUNE	MEDIAMENT	DOZA	OBSERVAȚII
Diuretice	Hidroclorotiazide Furosemid	2 – 4 mg/kg/zi 1 – 10 mg/kg/zi	Produce hipokaliemie, hiperuricemie și hipercalcemie.
Vasodilatatoare directe	Hidralazină Minoxidil	0,75 – 1, mg/kg/zi 0,1 – 0,2 mg/kg/zi	
Blocanții adrenergici α și β blocanții α blocanții β blocanții	Labetalol Prazosin Propranolol Metoprolol	2 – 3 mg/kg/zi 0,1 – 0,4 mg/kg/zi 1 – 2 mg/kg/zi 1 – 3 mg/kg/zi	Produc rash, hipotensiune arterială, bronhospasm, sincopă. Produc bronhospasm
Agoniștii adrenergici centrali	Clonidină	5 – 10 μ g/kg/zi	Hipotensiune, somnolență.
IECA	Captopril	0,15 – 0,3 mg/kg/zi	Scăderea RFG, tuse.
Blocanți ai canalelor de calciu	Nifedipin	0,25 – 0,5 mg/kg/zi	

TABELUL III

Medicația antihipertensivă utilizată în encefalopatia hipertensivă secundară IRC la copil

MEDICAMENT	CALE DE ADMINISTRARE	DOZA	DURATA EFECTULUI	OBSERVAȚII
Nifedipin	p.o. sau sublingual	0,2 – 0,5 mg/kg/zi	3 – 4 ore	
Diazoxid	i.v.	1 – 3 mg/kg/zi	4 – 24 ore	Hiperglicemie
Enalapril	i.v. lent	5 – 10 μ g/kg/zi	8 – 24 ore	Hiperkaliemie
Nitroprusiat de sodiu	i.v.	0,5 – 8 μ g/kg/min	În timpul administrării perfuziei	Apariția de tiocianati.

Când necesitățile energetice nu pot fi acoperite prin aport oral, se poate recurge alimentația enterală continuă pe sonda nazogastrică sau gastrostomie. La copilul dializat, o creștere optimă se poate obține corectând cu grijă modificările produse de osteodistrofie și practicând o dializă eficientă, utilizând corect indicele kt/v.

Hormonul de creștere recombinant este indicat la copilul uremic peste vârsta de 2 ani, dacă are RFG sub 75 ml/1,73 m²/min și un retard al creșterii sub (- 2 DS), dacă sunt deschise cartilajele de creștere. Doza utilizată este de 0,05 mg/kg/zi, zilnic. Înainte de introducerea GH recombinant, trebuie să fie corectată acidoza metabolică, să se facă tratamentul corect al osteodistrofiei renale și să se asigure aportul energetic corect.

Deoarece în primul an de viață creșterea depinde foarte puțin de acțiunea GH, indicația de administrare a acestuia se va face după vârsta de 2 ani, deși unele studii recente remarcă o acțiune benefică după primele 6 luni de viață. Tratamentul se continuă până la atingerea valorii percentilului 5 pentru talie. Totuși, pacientul trebuie

urmărit și după întreruperea tratamentului. În cazul stăgnării creșterii staturale se reîncepe administrarea GH.

Incidentele apărute în cursul tratamentului sunt rare : necroza aseptică, hipertensiunea intracraniană, epifizioliza capului femoral, malignitățile.

b) Tratamentul osteodistrofiei renale :

Este important de reținut faptul că tratamentul trebuie instituit înainte ca resorbția osoasă să determine aspectul de osteitis fibrosa și să apară fracturile. Hiperparatiroidismul secundar se dezvoltă datorită rezistenței scheletului la acțiunea PTH, nivelelor scăzute de calcitriol, a hiperfosforemiei precum și a nonresponsivității receptorilor celulei osoase la acțiunea PTH-ului.

În consecință, hiperparatiroidismul secundar poate fi controlat prin câteva măsuri terapeutice :

- Administrarea orală sau injectabilă de calcitriol produce o supresie a PTH-ului. Formele utilizabile de vitamina D sunt dihidrotahysterolul, 25 – hidroxivitamina D, 1 α hidroxivitamina D3 și 1,25 dihidroxivitamina D3 (calcitriol).
- Folosirea chelatorilor de fosfor produce scăderea fosforemiei și implicit scad stimularea PTH-ului. Dintre acești chelatori sunt utilizați carbonatul și acetatul de calciu, precum și chelatorii non – calcici (Renagel). Acești chelatori, pe lângă îndepărtarea fosforului suplimentar, produc și o creștere a calcemiei, suprimând și mai mult secreția de PTH. Chelatorii pe bază de aluminiu nu se mai utilizează în pediatrie, datorită efectului toxic asupra sistemului osos.
- Restricția de fosfor din alimentație ajută la scăderea fosforemiei și implicit a secreției de PTH.
- Utilizarea calcimimeticelor favorizează scăderea PTH-ului, prin stimularea receptorilor sensibili la calciu din glanda paratiroidă.
- Paratiroidectomia este indicată atunci când PTH este de 5-7 ori peste nivelul normal, în prezența unei hipercalcemii și după ce alte metode terapeutice au eșuat. Apariția calcificărilor extrascheletice metastatice sau a fracturilor întăresc indicația intervenției.

c) Tratamentul în faza dialitică

Când clearance-ul creatininei scade sub 25 – 30 ml/1,73 m²/min homeostazia organismului nu mai poate fi menținută și tabloul clinic va fi dominat de semnele și simptomele induse de retenția azotată, acidoza și tulburările hidroelectrolitice. Substituția funcției renale se face prin două metode : hemodializa și dializa peritoneală.

1. Hemodializa cronică

Criteriile de acceptare în programul de hemodializă cronică nu sunt clar exprimate, fiind influențate de diferiți factori medicali, dar și socioeconomic. Hemodializa cronică se poate indica ținând cont de următoarele criterii :

Criterii clinice :

- Digestive (greturi, vărsături, intoleranță alimentară)
- Neurologice (somnolență, crize convulsive)
- Cardiovasculare (creșteri severe ale HTA nonresponsive la tratamentul medicamentos, insuficiența cardiacă)

Criterii de laborator :

- Creatinina serică la copilul mare peste 6-7 mg %, iar la copilul mic și sugar peste 3 mg %
- Acidoza metabolică
- Anemia severă (Hb sub 6 g/dl) și nonresponsivă la tratament

Practicarea hemodializei este limitată tehnic de capacitatea efectuării unui acces vascular. Dacă acest acces este dificil de efectuat sub greutatea de 10-12 kg, situația poate fi depășită datorită existenței cateterelor permanente.

Complicațiile hemodializei sunt :

- Acute :
 - Hipotensiunea arterială
 - Sindromul de dezechilibru dialitic care este expresia edemului cerebral provocat de o epurare rapidă a substanțelor osmotice active de la nivelul plasmei, producând un gradient osmotic între astrocit și compartimentul sanguin. De multe ori este fatal.
 - Crampele musculare
 - Sângerările
- Pe termen lung :
 - Sindromul anemic
 - HTA
 - Pericardită
 - Întârzieri în creștere și dezvoltare
 - Întârzieri în maturarea sexuală
 - Modificări comportamentale



2. Dializa peritoneală

Indicațiile inițierii dializei peritoneale sunt identice cu cele ale hemodializei. Facilitatea tehnicii permite tratamentul de substituție renală la copiii mici și sugari, la care realizarea unui acces vascular se face cu dificultate. Nu sunt de neglijat unele aspecte tehnice care permit aplicarea acestei metode de supleere a funcției renale la copilul mic, deocamdată soluția unică la noi în țară. De asemenea, efectuarea acestei tehnici la domiciliu permite o autonomie mai mare a pacientului în activitățile cotidiene.

Există o serie de recomandări nutriționale la copilul cu DP. Scopul dietei este de a minimaliza consecințele metabolice ale uremiei, precum și de a asigura o rată de creștere și dezvoltare normale. Aportul energetic corespunde valorilor recomandate copiilor normali de aceeași vârstă și sex, cu anumite individualizări. Hidrocarbonatele trebuie să reprezinte 35% din rația totală, ținând cont de suplimentul de glucoză provenit din dializant. Lipidele ating aproape 50 – 60 % din rație, păstrând raportul dintre acizii grași polinesaturați și cei saturați de 1 – 1,5. Cantitatea de proteine trebuie să fie mai mare decât la copilul normal (2 – 2,5 g/kg), datorită pierderilor în lichidul de dializă.

Complicațiile dializei peritoneale sunt :

- Peritonită
- Obstrucția cateterului
- Sângerările
- Pierderea dializantului pe lângă cateter
- Hernia abdominală

Transplantul renal

Transplantul renal este privit ca soluție terapeutică ideală. Contraindicațiile transplantului renal sunt :

- Infecțiile acute sau cele cronice și latente (HIV, virusurile hepatitice, citomegalovirusul, sau virusul Epstein – Barr), care pot deveni cauze de deces în timpul terapiei post – transplant
- Prezența malignităților
- Riscul recurenței bolii reziduale

Terapia post-transplant constă într-o serie de măsuri care previn rejetul grefei :

- Terapia imunosupresivă de inducție are ca scop eliminarea și inactivarea leucocitelor existente în organul grefat : serul anti-limfocitar, anticorpii monoclonali, OKT3 antireceptor IL2, basiliximab, daclizumab.

- Terapiă imunosupresivă de întreținere este formată din : cyclosporina A (CyA), mycophenolatul de mofetil (MMF), rapamycină și SZD-RAD, corticoizii.

Principalele complicații apărute în cursul transplantului renal sunt : insuficiența rinichiului transplantat, rejetul allogrefei, infecția (cytomegalovirus, pneumocystis carinii), HTA, glomerulonefritele recurente sau „de novo”.

Supraviețuirea grefonului s-a îmbunătățit în urma utilizării schemelor terapeutice moderne, permițând transformarea pacientului cu IRC dependent de o stație de dializă, într-o persoană independentă și fără restricții alimentare, cu o calitate a vieții apropiată de cea normală.

Bibliografie

1. Avner ED, Harmon WE., Niaudet P, *Pediatric Nephrology* Vth Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.
2. Fargue D, Deetjen JP – *Management of the renal patient : clinical algorithm, a nutritional status and its relationship to inflammation*. Fresenius medical care, 2002.
3. Groothoff J. W., Lilien M. R., Cardiovascular Disease and Late Complications of the End Stage Renal Disease in Children, *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 374 – 379.
4. Massy Z A, Impact of Inflammation and Oxidative Stress in vascular Calcifications in Chronic Kidney Disease, *Ped Nephrol* 2005 ; 20 :380 – 382.
5. Milliner DS, Zinmeister AR et al – Soft tissue calcification in pediatric end stage renal disease. *Kidney Int* 1990 : 38 ; 931-936.
6. Ortega O, Rodriguez I, Gallar P and al. – Significance of high C – reactive protein levels in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1105 – 1109.
7. Schäffer F, Wingen AM, Hennicke M et al. – Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due to congenital renal disorders. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Pediatr. Nephrol.* 1996 : 10 ; 288 – 293.

Capitolul 5

SINDROMUL NEFROTIC

O. Brumariu, Florentina Cucer

Definiție

Sindromul nefrotic este o entitate caracterizată clinic prin edeme, apărute ca urmare a pierderilor masive de proteine pe cale urinară și asociază hipoproteinemie (hipoalbuminemie), hiperlipidemie și hipercolesterolemie.

Epidemiologie

Sindromul nefrotic idiopatic (nefroza lipoidă) afectează, în S.U.A., 1/100 000 copii cu vârsta mai mică de 16 ani, anual (1).

Prevalența cumulativă în S.U.A. este de 15,5 cazuri la 100 000 copii.

Clasificare

Termenul de sindrom nefrotic/nefroză este utilizat generic pentru asocierea edeme - proteinurie masivă, care se caracterizează histologic (microscopie optică) prin degenerescență grasă a tubilor renali, asociată cu glomeruli optic normali. Termenul de nefroză a fost introdus, la începutul secolului XX, pentru a face distincția de nefrită, a cărei utilizare desemnează o condiție clinică manifestată prin hematurie și proteinurie, asociată histologic cu proliferare celulară glomerulară.

Din punct de vedere terapeutic este important să se facă distincție între leziunile renale primitive și cele secundare unor afecțiuni sistemice. Ca urmare, se preferă utilizarea unei clasificări bazate pe criterii etiologice și morfologice:

1. Sindrom nefrotic primitiv:

- Sindrom nefrotic cu leziuni minime

← *GN or*
 ← *GSFS*
 ← *sub*
 ← *sub-prolifer*

- Glomerulonefrite cronice:

- glomeruloscleroză segmentală și focală (GSFS)
- glomerulonefrită cronică membranoasă
- glomerulonefrită cronică membrano-proliferativă (depuneri de IgM, IgA, IgG)

- Sindrom nefrotic congenital

2. Sindrom nefrotic secundar

- Boli sistemice:

- purpura Henoch-Schönlein
- lupus eritematos sistemic
- infecții sistemice:
 - hepatita cu virus B
 - sifilis congenital
 - infecții de șunt ventriculo-peritoneal
 - endocardita subacută
 - malarie
 - varicela
 - SIDA

- siclemie
- diabet zaharat
- neoplazii
- amiloidoză

- boli ereditare (sindrom Alport)

- Medicamente: săruri de aur, D-penicilamina, mercur, AINS (diclofenac etc.), IECA (captopril etc.)

boli ereditare (ALPORT)
 boli sist. (SIDA, HIV, HBV, HCV, PHS, uro)
 medicam. (AINS, IECA, D-P, Au, Hg)

Evoluția clinică, prognosticul și răspunsul terapeutic sunt determinate de aspectul anatomopatologic.

Sindromul nefrotic primitiv

= cu leziuni minime
 = nefroza lipoidică
 = cu glomeruli optici normali

Sinonime: Sindrom nefrotic cu leziuni minime, nefroza lipoidică, sindrom nefrotic cu glomeruli optici normali.

Epidemiologie

Sindromul nefrotic cu leziuni minime reprezintă 80% din totalul formelor de sindrom nefrotic la copil. Restul de 20% este reprezentat de sindromul nefrotic din glomerulonefritele cronice și bolile renale congenitale.

Etiologie

Etiologia este încă neclară. Sunt incriminați factori genetici și imunologici.

→ Factorii genetici au fost analizați ca urmare a raportării unor cazuri de sindrom nefrotic în familii, dar dovezile sunt încă neconcludente. S-au realizat corelații cu identificarea HLA-DR7 și HLA-DQW la copii cu sindrom nefrotic. Mutații ale podocinei, o proteină membranară, produs al genei NPHS2, au fost identificate la cazuri de sindrom nefrotic corticorezistent cu transmitere autosomal recesivă, cu debut precoce și evoluție rapidă spre insuficiență renală, dar și la cazuri sporadice. Sindrom nefrotic cu GSFS a fost raportat la pacienți cu citopatii mitocondriale, în sindromul Galloway-Mowat (microcefalie, hernie hiatală și sindrom nefrotic) și în sindromul Schimke (displazie spondiloepifizară, imunodeficiență și sindrom nefrotic).

→ Ipoteza factorilor imunologici a fost inițial evocată în 1974, fiind implicate limfocitele T, cu eliberarea de limfokine circulante, implicate în apariția proteinuriei. S-a demonstrat creșterea expresiei receptorilor interleukinei-2 pe suprafața limfocitelor T, la pacienți cu sindrom nefrotic cu leziuni minime aflați în recădere, acest fenomen fiind absent în timpul remisiunii. Ca argumente în sprijinul acestei ipoteze se citează asocierea sindromului nefrotic cu boala Hodgkin, susceptibilitatea la infecțiile pneumococice, remisiunea sindromului nefrotic după rujeolă, răspunsul favorabil la tratamentul imunosupresiv. Imunofluorescența nu a evidențiat însă depozite imune la nivel glomerular, în sindromul nefrotic cu leziuni minime.

? Existența unor factori circulanți, care să determine creșterea permeabilității pentru proteine a membranei bazale glomerulare și hipertrofia glomerulară în GSFS, ca și mecanismele de apariție a sclerozei glomerulare, sunt în curs de elucidare.

? Creșterea nivelului IgE serice la 25% din copii cu sindrom nefrotic poate sugera intervenția terenului atopic în unele cazuri.

Fiziopatologie

Modificarea esențială este creșterea permeabilității membranei bazale glomerulare, care determină pierderea de proteine pe cale urinară (în principal albumine, dar și imunoglobuline, factori de coagulare, proteine transportoare de iod și fier, vitamina D etc.).

→ Proteinuria se poate explica prin modificarea încărcării electrostatice a membranei bazale glomerulare, prin reducerea conținutului de acid sialic și prin neutralizarea heparan sulfatului din structura acestei membrane. În mod normal, sarcina electrostatică anionică a membranei bazale glomerulare și celulelor epiteliale (proteoglicani și sialoproteine) împiedică trecerea moleculelor anionice (proteine plasmatice) și favorizează trecerea moleculelor cationice sau neutre. În sindromul nefrotic

modif el.

1-15 p. 1, 2/2

proteinuria este variabilă și poate înregistra valori între 1-15g/m²/zi, aproximativ 40mg/m²/oră.

→ Hipoalbuminemia este cauzată în principal de pierderea pe cale urinară, la care se adaugă catabolism crescut și pierdere digestivă.

Metabolismul proteinelor este influențat de o multitudine de factori; la aceeași valoare a proteinuriei se pot înregistra niveluri diferite ale albuminemiei.

→ Edemul, principalul semn clinic din sindromul nefrotic, este cauzat de scăderea presiunii coloid-osmotice, care determină treccrea apei și sărurilor în spațiul interstițial. Se produce astfel contractarea spațiului intravascular, care determină hipoperfuzie renală. Ca rezultat, apare activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Se produce retenție de Na prin stimularea reabsorbției în tubul proximal; concomitent crește și reabsorbția apei, sub acțiunea hormonului antidiuretic. Totuși, la unii pacienți activitatea reninei plasmatică este normală sau scăzută.

→ Hiperlipemia și hipertrigliceridemia, ca și creșterea colesterolului plasmatic, fosfolipidelor și acizilor grași liberi se corelează foarte bine cu hipoalbuminemia și albuminuria. Lipoproteinele LDL și VLDL sunt crescute, iar HDL înregistrează valori normale sau scăzute în faza acută a sindromului nefrotic. La copii nu este dovedită cert o corelație între nivelurile LDL, trigliceridelor și incidența crescută a bolilor cardiovasculare. Studii recente analizează intervenția leptinei în sindromul nefrotic cu leziuni minime, fiind demonstrate niveluri scăzute la debutul bolii, în asocierie cu creșterea nivelului TGF-β1.

Anatomie patologică

$\left\{ \begin{array}{l} MO = N \\ ME \Rightarrow \\ IF \Rightarrow \ominus \end{array} \right. \rightarrow \text{fuziune pedicele} \rightarrow \text{proc. pediculate} \rightarrow \text{NU depoz. e-dense}$

În microscopie optică se notează absența oricărui semn de inflamație glomerulară sau interstițială. Examinarea în imunfluorescență este negativă. Microscopie electronică evidențiază fuziunea pedicelelor, a proceselor pediculate și absența depozitelor electrono-dense.

Manifestări clinice

Incidența maximă este între 1,5-3 ani, cu limite între 1-7 ani. La copii se notează afectarea mai frecventă a sexului masculin, raportul pe sexe fiind M: F = 2:1.

→ Debutul este insidios, cu paloare, inapetență, modificarea comportamentului, edeme, oligurie și tulburări digestive.

→ Edemele apar inițial în zone cu rezistență tisulară minimă (palpebral, labii, scrot etc.) și progresează lent sau rapid. În perioada de stare, edemele se generalizează, devin mășive; poate apare epanșament pleural (bilateral), ăscită. Debitul urinar scade sub 1ml/kgc/oră.

< 1ml/kg/oră

15% din copiii cu sindrom nefrotic pot avea hematurie microscopică.

→ Tensiunea arterială este, în general, normală; uneori, la debut, poate apare hipertensiune arterială moderată. Funcția renală este păstrată în majoritatea cazurilor.

→ Hepatomegalia, de consistență moale, este rezultatul încărcării lipidice.

→ Copiii cu sindrom nefrotic pot prezenta tulburări gastrointestinale - diaree, inapetență, grețuri, vărsături. Durerea abdominală, care pot fi atât de violente ca și în cazul unui abdomenul acut chirurgical, se explică prin edemul intestinal și prin distensia capsulei hepatice.

→ În unele cazuri de sindrom nefrotic copiii pot prezenta tulburări respiratorii apărute prin distensie abdominală, ascensionarea diafragmului, epansament pleural; de asemenea se pot adăuga infecții.

→ Anxietatea și tulburările de personalitate pot fi notate în tabloul clinic.

→ Ocazional, copiii se pot prezenta cu febră și tablou clinic de sepsis cu punct de plecare peritoneal, dar și urinar sau respirator. Cel mai frecvent, responsabil de apariția peritonitei primitive la această vârstă este Streptococcus pneumoniae, dar pot fi implicați și Staphylococcus aureus sau Escherichia coli.

Diagnostic de laborator

h prot
h alb
proteinuria

Vizează stabilirea diagnosticului de sindrom nefrotic și severitatea bolii, precum și stabilirea etiologiei. Diagnosticul morfologic are indicație limitată.

Elementele de definire sunt hipoproteinemia, hipoalbuminemia și proteinuria masivă.

Modificările biochimice sanguine sunt reprezentate de:

scăderea concentrației plasmatice a serinelor sub 25g‰.

scăderea, adesea dramatică, a imunglobulinelor în ser (IgG sunt scăzute și revenirea la normal este lentă, IgA se comportă la fel, iar IgM sunt crescute)

- sunt scăzute și alte proteine, cu consecințele generate de carentă (proteinele care leagă tiroxina, transferina, iodul, vitamina D, antitrombina III etc)

- hiperlipidemie cu dislipidemie (valori normale: 6-7 g‰)

- hipercolesterolemie (valori normale: 1,8- 2.1 g‰)

- anemie moderată, microcitară și hipocromă

- hiponatremie, adesea de diluție

Modificări biochimice urinare:

Selectivă!

Cl alb
Cl YG < 0,10

- proteinuria (de «rang nefrotic» depășește 50mg/kg/zi sau 40 mg/m²/oră, pe eșantion din urina de noapte

Se poate utiliza și un test rapid de evaluare: proteine /creatinină în urina spontană (normal <0,2).

↓ serine
↓ IgG, A, M
↓ prot
↑ lip
↑ col
A.H.
h.Na

h prot

Proteinuria în sindromul nefrotic cu leziuni minime este selectivă; indicele de selectivitate se calculează prin raportul între clearance-ul albuminei sau transferinei și clearance-ul IgG (un raport $< 0,10$ semnifică proteinurie selectivă, iar dacă raportul $> 0,20$ selectivitatea este mică)

Diagnostic histologic

PBR

Puncția biopsia renală are următoarele indicații în sindromul nefrotic (9):

A. Înainte de începerea tratamentului:

Indicații majore:

- a) debut sub vârsta de 6 luni (posibil sindrom nefrotic congenital)
- b) hematurie macroscopică inițială (în absența infecției)
- c) hipertensiune arterială + hematurie microscopică persistentă + complement seric scăzut ✓

Indicații relative:

- a) debut între 6-12 luni
- b) hipertensiune arterială persistentă, hematurie microscopică persistentă
- c) Insuficiență renală neatribuită hipovolemiei

B. După tratament:

- 1. Corticorezistență
- 2. Recăderi frecvente, dar numai după un an de evoluție.

Diagnostic diferențial

SN secundar
edemul
GNC + SN
GN rapid progresivă
GSFS
SN cgu

1. Boli extrarenale asociate cu edem:

- edem angioneurotic
- malnutriție protein-calorică
- boli hepatice cronice
- boli endocrine
- insuficiența cardiacă

Caracterul edemului este diferit, iar proteinuria lipsește, de regulă.

2. Glomerulonefrite cronice cu sindrom nefrotic:

- glomeruloscleroză segmentală și focală (GSFS) asociază hematurie macroscopică +/- hipertensiune arterială
- sindrom nefrotic congenital: vîrsta < 6 luni
- glomerulonefrită rapid progresivă: hematurie, hipocomplementemie și deteriorarea rapidă a funcțiilor renale (săptămâni, luni).

3. SN secundar

a) Asociat bolilor sistemice:

- lupus eritematos sistemic

- purpura Henoch - Schönlein
 - nefrita cu IgA
 - hepatita
 - malaria
 - limfoame
 - SIDA
 - amiloidoza
 - sifilis
- b) sindrom nefrotic asociat medicației: antiinflamatorii, D-penicilamina, săruri de aur, heroina
- c) sindrom nefrotic asociat toxinelor, alergenilor

Complicații

- Complicații care țin de evoluția bolii:

- inf.* 1. Infecțiile - sindromul nefrotic se caracterizează prin susceptibilitate crescută la infecții, chiar în absența corticoterapiei. Acest fenomen se poate explica prin existente hipoproteinemiei și a hipogamaglobulinemiei, prin deficiența de opsonizare a bacteriilor și hipofuncție splenică. De temut este peritonita primitivă, dar pot apare și infecții ale pielii (erupții erizipeloide), infecții urinare sau infecții respiratorii. Se discută oportunitatea vaccinării antipneumococice a copiilor cu sindrom nefrotic.
- te-emb* 2. Fenomene tromboembolice - apariția lor se explică prin trombocitoză, hiposeri-
nemie, pierderi de antitrombină III, diminuarea fibrinolizei fiziologice, creșterea fibrinogenemiei.
- BCV* 3. Riscul bolilor cardiovasculare - este incomplet documentat. Necesitatea tratamentului hipolipemiant este încă un subiect de discuție.
- Horm.* 4. Alterări hormonale și minerale - pierderile urinare de TBG pot explica scăderea T₃, dar cu TSH normal (pacienți eutiroidieni). Hipocalcemia poate apare prin scăderea fracției legate de proteine.
- Anemie* 5. Anemia - este microcitară și hipocromă, prin pierderi de transferină pe cale urinară: este rezistentă la tratament marțial.
- Anom. tr.* 6. Anomaliile tubulare renale - se notează hiponatremie, prin retenție de apă, defect de acidifiere a urinei în tubul distal.
- IRA* 7. Insuficiența renală acută - poate fi secundară hipovolemiei (fracția de excreție a Na < 0,5 % dovedește că nu este o tubulo-necroză acută).
- ↓ creștere* 8. Anomaliile de creștere și nutriție - pot apare secundar malnutriției protein-calorice, pierderilor urinare de proteine, malabsorbției secundare edemului intestinal, corticoterapiei în doze mari pe durate lungi.

- Complicații care țin de tratament :

- Corticoterapia
- Imunosupresivele (eventual)

Tratament

- Măsuri generale :

Dieta presupune regimuri normoproteice, normocalorice, hipolipidice (lipide de origine animală), hipoglucidice (dulciuri concentrate), impuse de dislipidemia caracteristică bolii, precum și de modificările induse de tratamentul cortizonic. În faza oligurică poate fi necesară restricția de lichide.

Diureticele pot fi indicate în edeme masive, tulburări respiratorii, insuficiență renală acută. Administrarea lor se poate face în asociere cu tratamentul substitutiv proteic (albumină umană i.v. 0,5- 1 g/ kgc, maximum 25g), atunci când hipoalbuminemia este $< 15g\%$.

Diureticele tiazidice se administrează în doze de 2-5 mg / kgc / zi, max 50 mg / zi ; pot induce, ca efecte secundare, hipopotesemie, hiperuricemie, scăderea trombocitelor, hiperglicemie, icter, rash, pancreatită.

Spironolactona poate fi utilizată în asociere cu tiazidele. Diureticele de ansă (Furosemid) sunt eficiente în cură scurtă, în doză de 1-2 mg / kgc / doză.

- Corticoterapia (11): REMISIUNE = prot $< 4 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{ora}$ în 3 zile consec.

În funcție de răspunsul inițial la corticoterapie, se descriu mai multe forme evolutive :

1. Responder inițial = răspuns în 4 săptămâni la tratamentul inițial.
2. Recăderi rare = un responder care prezintă o singură recădere în primele 6 luni de la prima remisiune.
3. Recăderi frecvente = responder cu 2 sau mai multe recăderi în primele 6 luni de la prima remisiune.
4. Corticodependent = responder ce prezintă recădere sub tratament de atac sau în primele 2 săptămâni de cură alternativă.
5. Nonresponder ulterior = responder care încetează să mai răspundă la tratament în timpul terapiei recăderii.
6. Nonresponder inițial (corticorezistent) = lipsa de răspuns în primele 4 săptămâni de tratament.
7. Responder tardiv = nonresponder inițial, care răspunde însă la tratament într-un interval > 8 săptămâni.
8. Nonresponder continuu (definitiv) = lipsa oricărui răspuns la tratament.

Se consideră remisiune eliminarea de proteine în urină $< 4 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{ora}$ sau urme, în 3 zile consecutiv.

Se poate temporiza începerea tratamentului 10-14 zile (se citează remisiuni spontane). În acest interval se fac investigațiile necesare încadrării corecte a bolnavului în

în edeme, IRA

P.

+ DIUR. TIAZ = 2-5 mg/kg/zi
 ↓
 - K⁺, ↓ Th, Hgl, icter, PA.
 + SPIRONO -
 + FUROSEMID = 1-2 mg/kg/dr

formele clinice ale sindromului nefrotic, precum și excluderea unor infecții latente (TBC).

Schema recomandată pentru sindromul nefrotic cu leziuni minime

- 1^l - o lună corticoterapie atac. (2 mg/kg/zi (60 mg/m^2), maximum 60 mg/zi , zilnic, per os
- 2^l - o lună, aceeași doză de Prednison, administrată intermitent, la două zile
- 3^l - 2 luni, scăderea treptată a dozelor, câte 10 mg/săptămână , administrate o zi din două, până la doza de 0.25 mg/kg , doză care se menține până la acoperirea a 4 luni de terapie.

În sindromul nefrotic cu leziuni minime s-au raportat 7% nonresponderi inițiali, din care 2% rămân nonresponderi continuu.

Tratamentul recăderilor

Recăderile se tratează cu doze de atac până la intrarea în remisiune + 8 zile (de consolidare), apoi o lună terapie alternativă. După acest interval se vor scădea treptat dozele de prednison.

(Recăderile frecvente impun prelungirea corticoterapiei:

- se induce remisiunea ca la primul puseu
- se prelungeste terapia alternativă 18 luni

În cazul reducerii dozelor de prednison, se va asocia un al doilea imunosupresiv/ imunomodulator: Levamisol, Ciclofosfamidă, Ciclosporina A, Micofenolatul de mofetil.

Levamisolul este cel mai puțin toxic și cel mai ieftin medicament folosit în terapia sindromului nefrotic. Efectul său imunomodulator este cunoscut din 1980. Este bine tolerat, efectul secundar de temut fiind neutropenia.

Asocierea Ciclofosfamidelor p. o. ($2-3 \text{ mg/kg/zi}$), timp de 2 luni, reduce frecvența recăderilor. De asemenea, ciclofosfamidă este indicată când apar semne de toxicitate cortizonică.)

Ciclosporina acționează prin inhibarea producției de limfokine de către limfocitele T. Se utilizează în doză de 6 mg/kg/zi , timp de 12 luni. Se monitorizează ciclosporinemia, funcția hepatică și cea renală (poate antrena leziuni tubulare).

Micofenolatul de mofetil este un imunosupresiv nou, care acționează asupra sintezei de novo a purinelor, prin intermediul inhibiției enzimatică. Doza este de $600 \text{ mg/m}^2/\text{priză}$ la 12 ore interval, principalele efecte secundare fiind la nivel gastro-intestinal.

Tratamentul sindromului nefrotic corticorezistent

- Nonresponderii inițiali necesită puncție biopsie renală. Dacă histologia evidențiază leziuni minime la copii < 6 ani, se poate obține remisiune la tratamentul steroid. Se verifică prezența infecției și se poate lua în discuție utilizarea Ciclofosfamidelor.

Nonresponderii tardivi pot avea ca aspecte histologice leziuni minime în microscopia optică sau glomeruloscleroză segmentală și focală (GSFS). Biopsia renală este obligatorie înainte de inițierea tratamentului citotoxic.

Nonresponderii precoce cu GSFS pot avea evoluție nefavorabilă spre IRC. Utilizarea Ciclofosfamidei poate ameliora proteinuria.

Alte terapii adjuvante:

1. Inhibitorii enzimei de conversie IECA reduc proteinuria prin scăderea presiunii capilare intraglomerulare (arteriola eferentă).
2. Antiagregantele plachetare: Dipiridamolul, în doză de 3-5 mg /kgc /zi, previne accidentele trombotice descrise în evoluția sindromului nefrotic.

Evoluție

recăderi (1/3)
fără - (1/3)
c-reg, c-dep, IRC

Sindromul nefrotic cu leziuni minime poate avea, în majoritatea situațiilor, o evoluție fără recăderi (1/3 din cazuri) sau cu recăderi ocazionale (1/3 din cazuri). Restul cazurilor pot prezenta corticorezistență sau corticodependență. Corticoterapia scurtează durata puseelor evolutive. Studiile de până acum nu au demonstrat dacă tratamentul influențează evoluția unor cazuri spre insuficiențe renală cronică.

Prognostic

Sindromul nefrotic cu leziuni minime are, în general, un prognostic favorabil, care însă nu se poate aprecia înainte de 5 ani.

Sindromul nefrotic cu leziuni histologice depinde, ca prognostic, de forma anatomo-patologică, de etiologie și de răspunsul terapeutic.

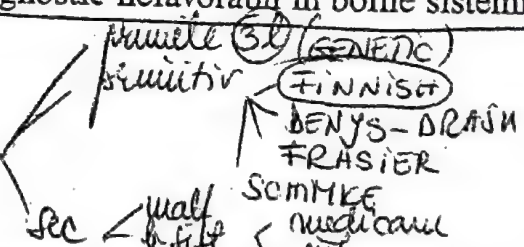
Sindromul nefrotic secundar are un prognostic bun în cazurile cu etiologie alergică, toxică sau medicamentoasă și un prognostic nefavorabil în bolile sistemice.

Sindromul nefrotic congenital

Termenul de sindrom nefrotic congenital se referă la sindromul nefrotic ce debutează în primele trei luni de viață. Majoritatea cazurilor au un substrat genetic. Diagnosticul se bazează pe date clinice, biochimice și histologice.

Sindromul nefrotic congenital poate fi primitiv sau secundar.

Sindroamele nefrotice primitive cu transmitere genetică se încadrează în următoarele tipuri: Finnish, Denys-Drash, Frasier, Schimke.



Etiologia sindroamelor nefrotice genetice rămâne necunoscută. Din punct de vedere histologic s-au descris următoarele aspecte: scleroza difuză mezangială, sindromul nefrotic cu leziuni minime și glomeruloscleroza segmentală și focală.

Sindromul nefrotic congenital secundar poate avea următoarele etiologii:

- infecții (toxoplasmoză, sifilis, citomegalovirus, hepatită B sau C și HIV)
- intoxicația cu mercur
- sindroame malformative genetice (disgenezia gonadică XY)
- boli sistemice (amiloidoză, lupus eritematos sistemic).

Sindromul nefrotic de tip Finnish reprezintă majoritatea cazurilor de sindrom nefrotic congenital din lume. Descriș inițial în Finlanda, se particularizează prin prematuritate, greutate mică în raport cu vârsta gestațională și placentă voluminoasă, a cărei greutate reprezintă peste 25% din greutatea nou-născutului. Sugarii prezintă proteinurie perinatală și au edeme evidente din prima săptămână de viață, precum și anumite trăsături clinice distinctive (suturi dehiscente, fontanele largi, nas mic, hipertelorism și implantarea joasă a urechilor, hernie ombilicală). Alimentația este dificilă și apar tulburări de creștere, ca urmare a proteinuriei masive, efectului edemelor și incidenței crescute a stenozei pilorice și refluxului gastro-esofagian.

Tratamentul medical și chirurgical precoce și agresiv este imperios.

Sindromul Denys-Drash se caracterizează prin triada: tumoră Wilms, pseudohermafroditism masculin și glomerulopatie progresivă. Prezentarea clasică este în perioada de nou-născut, cu ambiguitate sexuală, dar mai mult de 40% din copii au fenotip feminin. Nefropatia se instalează obișnuit în primul an de viață, iar biopsia renală evidențiază scleroză mezangială difuză sau focală, deși s-au raportat și cazuri de glomeruloscleroză segmentală și focală.

Sindromul Frasier se caracterizează prin pseudohermafroditism masculin și nefropatie. Pacienții se prezintă cu organe genitale externe de tip feminin, gonade sclerozate și cariotip XY, iar în evoluție dezvoltă frecvent gonadoblastoame. În trecut sindromul Frasier a fost diferențiat de sindromul Denys-Drash prin prezența tumorii Wilms la acesta din urmă și prin diferențele histopatologice. S-a observat că, în contrast cu pacienții cu sindrom Denys-Drash, cei cu sindrom Frasier dezvoltă tardiv insuficiență renală, iar din punct de vedere histopatologic, glomeruloscleroza segmentală și focală se notează mai frecvent decât scleroza mezangială difuză.

Diagnosticul de displazie imuno-osoasă Schimke se bazează pe criterii clinice. Diagnosticul trebuie suspectat la pacienții cu nanism disarmonic și dismorfism, care prezintă displazie spondilo-epifizară, nefropatie și deficit al limfocitelor T.

Toți copiii cu displazie imuno-osoasă Schimke au nefropatie progresivă, care debutează prin proteinurie și nu răspunde la corticoterapie, evoluând spre insuficiență renală terminală. Aspectele histologice sunt, în majoritatea situațiilor, de glomeruloscleroză segmentală și focală.

Sindromul Schimke se caracterizează prin risc crescut de infecții cu oportuniști, bacterii, virusuri sau fungi; infecțiile sunt cauza cea mai comună de deces și apar datorită afectării fracțiilor CD4 și CD8 ale limfocitelor T.

Diagnosticul molecular este accesibil doar laboratoarelor de cercetare, detectarea mutațiilor punctiforme ale genei SMARCAL1 fiind identificată la 90-95% din cazurile studiate.

Există două forme clinice: forma infantilă (severă, cu debut precoce și deces precoce) și forma juvenilă (ușoară, cu debut tardiv și supraviețuire până la vârsta de adult, dacă se realizează terapia insuficienței renale prin dializă și transplant renal - boala nu recidivează pe rinichiul transplantat).

Diagnostic

*prenatal (α-fetoprot în S 15-20)
↓ ECO
analiza genetică (mutații)*

Sindromul nefrotic congenital poate fi diagnosticat prenatal. Creșterea α -fetoproteinei în serul mamei și în lichidul amniotic, în săptămânile 15-20 de gestație, reprezintă un indicator nespecific, dar util în cazul familiilor cu predispoziție genetică cunoscută. Ecografia antenatală este utilă, dar pentru confirmarea diagnosticului este necesară analiza genetică.

Gena responsabilă de sindrom nefrotic congenital tip Finnish este pe cromosomul 19q și este responsabilă de sinteza unei proteine, nefrina (componentă a fantelor diafragmatice localizate între piciorușele proceselor podocitare), asociată funcției de filtrare glomerulară. Gena nefrinei are o expresie restrânsă, la nivel renal, al insulelor pancreatice și SNC. Mutații ale acestei gene pot fi întâlnite și în alte boli care se manifestă prin proteinurie. Analiza genetică diferențiază și persoanele purtătoare de cele bolnave.

Eforturile de a identifica gena responsabilă de apariția tumorii Wilms au dus la identificarea genei WT1, localizată pe cromosomul 11, banda p13. Gena se exprimă în cursul dezvoltării renale și gonadice, ca și în alte țesuturi de origine mezodermică. Mutații constituționale în gena WT1 au fost inițial demonstrate la pacienți cu sindrom Denys-Drash în 1991, iar de atunci au fost descrise la majoritatea cazurilor raportate. Mutații ale WT1 au fost raportate și la copii cu sindrom Frasier.

Tratament → TRANSPLANT + simptomatic ← *dietă Hcal, Hprot
alb. vit
diuretice, IECA*

Terapia sindromului nefrotic congenital se focalizează pe atingerea unei greutate ideale pentru efectuarea transplantului renal, unicul tratament eficient al acestei afecțiuni. Aceasta se realizează prin dietă hipercalorică și hiperproteică, suplimente de vitamine, administrare de albumină și terapie diuretică. Acești sugari au un risc crescut pentru infecții și complicații tromboembolice. Nefrectomia bilaterală și dializa peritoneală pot fi necesare înainte de efectuarea transplantului.

Dializa și transplantul renal la sugar rămân o provocare, datorită dificultăților tehnice.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și inhibitorii prostaglandinei au ca efect scăderea proteinuriei și au fost folosiți în tratamentul sindromului nefrotic tip Finnish.

Bibliografie

1. Nelson textbook of pediatrics- 17 ed. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB : Nephrotic Syndrome 2004 ; 1753-1757
2. Pollak MR : Inherited Podocytopathies : FSGS and Nephrotic Syndrome from a Genetic Viewpoint. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 3016-3023
3. Carraro M, Caridi G, Bruschi M, Artero M, Bertelli R, Zennaro C, Musante L, Candiano G, Perfumo F, Ghiggeri GM : Serum Glomerular Permeability Activity in Patients with Podocin Mutations (NPHS2) and Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1946-1952
4. Martinelli R, Okumura AS, Pereira LJ, Rocha H : Primary focal segmental glomerulosclerosis in children : prognostic factors. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 658-661
5. Arkwright PD, Clark G : Infantile nephrotic syndrome and atopy. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 509-510
6. Grimbirt P, Audard V, Remy P, Lang P, Sahali D : Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 245-248
7. Vande Walle JGJ, Donckerwolcke RA : Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 283-293
8. Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC, Sr, Craven R, Hoen H, Maya J, Craig Brater D : Effects of Albumin/Furosemide Mixtures on Responses to Furosemide in Hypoalbuminemic Patients. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1010-1016
9. Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN : Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 351-356
10. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC : Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1919-1927
11. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC : Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1114-1121
12. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS : Predicting First-Year Relapses in Children with Nephrotic Syndrome. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 492-495
13. Dharnidharka VR, Ruteshouser EC, Rosen S, Rozakewich H, William Harris H, Jr, Herrin JT, Huff V : Pulmonary dysplasia, Denys-Drash syndrome and Wilms' Tumor 1 gene mutations in twins. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 227-231
14. Kovacevic L, Reid CJD, Rigden SPA : Management of congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 426-430

Capitolul 6

GLOMERULONEFRITELE ACUTE (POSTINFECȚIOASE)

Mihaela Munteanu

Definiție

„Glomerulonefrita” este un termen general pentru un grup de afecțiuni în care inflamația glomerulară, manifestată prin proliferarea elementelor celulare, este secundară unor mecanisme imunologice. Modificarea acestui termen prin adjectivul „acut” (de ex. glomerulonefrită acută -GNA, glomerulonefrită acută poststreptococică -GNAPS) a fost impus de restricții temporale și, mult mai comun utilizat de clinician, definește cele mai multe corelații clinico-patologice. Termenul, de asemenea, implică anumite trăsături distincte cu privire la etiologie, patogenie, evoluție și pronostic.

Hipocrate a descris manifestarea clinică cu dureri de spate și hematurie care conduc la oligurie sau anurie. Odată cu dezvoltarea microscopului, Langhans a putut descrie modificările glomerulare care survin în asemenea afecțiuni.

În primii ani, GNA a fost cunoscută sub numele, inadecvat, de boala Bright, iar cele mai multe dintre prezentările clinice de hematurie macroscopică au fost interpretate eronat ca fiind o asemenea situație. Cele mai multe cazuri de GNA apar a fi asociate cu status postinfecțios. Unele bacterii și infecții virale au fost incriminate în etiologia GNA. Astfel, GNA a fost descrisă după infecții cu stafilococ și pneumococ, virus coxsackie B, echovirus tip 9, virus influenza, virus rujeolic. Tabloul clinic cel mai comun recunoscut este cel al GNA poststreptococice, urmând infecției cu streptococ beta-hemolitic grup A. Clinicianul trebuie să facă distincție între GNA poststreptococică și cele secundare altor infecții, deoarece, în final, prognosticul poate fi diferit.

Etiologie

GNA a fost descrisă după infecții cu stafilococ și pneumococ, virus coxsackie B, echovirus tip 9, virus influenza, virus rujeolic. Tabloul clinic cel mai comun recunoscut

este cel al GNA poststreptococice, urmând infecției cu streptococ beta-hemolitic grup A.

1. Anatomie patologică

- Caractere generale

- Macroscopic. Rinichii apar măriți de volum, palizi; pe secțiune se remarcă aspectul îngroșat al corticalei.
- Microscopie optică. Toți glomerulii apar afectați în mod egal (de aici și termenul de glomerulonefrită difuză); ghemul glomerular este mărit, ocupă spațiul Bowman, lumenle capilarelor sunt comprimate. Există proliferare celulară a celulelor proprii glomerulare precum și un infiltrat celular (monocite, polimorfonucleare, eozinofile). Membrana bazală (MBG) nu este constant îngroșată, dar pot exista agregate de material amorf sau resturi de celule necrozate. Spațiul Bowman conține resturi de granulocite, hematii. Celulele capsulei pot prolifera formând „semilune” împreună cu agregate de fibrină. Tubii renali sunt, de regulă, normali. Interstițiul poate prezenta foarte rare polimorfonuleare.
- Microscopie electronică. Pe versantul epitelial al MGB apar depozite dense (humps), care pot conflua. Acestea dispar în minimum 6 săptămâni, în faza de vindecare.
- Imunfluorescența: în lungul capilarelor apare un depozit fin granular cu Ac de tip IgG și C₃, numit „cer înstelat”.

- Corelații clinico- morfologice

Corelație este slabă între severitatea leziunilor histologice și magnitudinea proteinuriei și a hematuriei. În schimb, se remarcă o corelație bună între celularitatea glomerulară și scăderea fracției de filtrare glomerulară (GRF), pe de o parte, și între mărimea depozitelor subendoteliale și severitatea evoluției clinice, pe de altă parte.

- Corelații anatomo-clinice

Un grad mai mare de celularitate glomerulară corespunde unei tendințe la a dezvolta proteinurie persistentă.

Necroza, trombozele capilare, semilunele, se corelează frecvent cu evoluție spre cronicizare.

Depozitele subendoteliale confluențe din ME pot certifica un prognostic sever.

2. Patogenie

• Caractere epidemiologice

GNA este un răspuns imun legat de infecția streptococică ce produce complexe imune circulante (CIC); localizarea lor la nivelul MGB inițiază un răspuns proliferativ și inflamator.

O incidență mai mare se descrie la grupurile HLA DR₃ și CW₅.

Este cunoscută legătura GNA - streptococ β hemolitic grup A serotip 12, dar și cu faringitele epidemice produse de tipurile M12 și M 14. Cel mai frecvent implicat este tipul 12 dar se descriu și alte tipuri, cum ar fi: 4, 25, 49. Tipul 12 este asociat cu farigite, iar tipul 49 cu infecții cutanate (impetigo).

GNA survine după 7-14 zile de la infecția faringiană streptococică și la 14-21 zile de la cea cutanată. Dovedirea prin cultură a infecției streptococice precede cu 1 până la 6 săptămâni creșterea titrului ASLO (peste 300-400 unități Todd) Titrul ASLO poate să nu fie crescut dar sunt pozitive titrurile Ac antistreptokinază și antihialuronidază. În infecțiile cutanate, mai frecvent este pozitiv testul dezoxiribonucleazei B, în care titrul ASLO nu are semnificație. Există date ce confirmă implicarea în producerea GNA a unor tulpini ce dau impetigo.

GNA a fost raportată și în asociere cu alte infecții:

- bacteriene: stafilococ, meningococ, pneumococ, salmonella etc
- virale: HBV, CMV, EBV, Coxakie, rubeolă, rujeolă
- paraziți, rikettsii, fungi

• Răspunsul serologic la infecția streptococică

Antigenele extracelulare ale streptococului declanșează producerea de Ac din partea gazdei (ASLO), care cresc la 10-14 zile de la infecție, maximum în 3-5 săptămâni și se normalizează în 1-6 luni.

De reținut că titrul ASLO nu crește în afectările cutanate (cresc antihialuronidaza și antidezoxiribonucleaza B).

• Caractere imunologice

Complexele imune circulante (CIC) se produc în exces și se depun pe MBG (dar prezența lor nu este obligatorie). Concomitent se produce consum de complement, cu precădere a fracțiilor C₃ și C₅. Properdina poate fi scăzută la mai mult de jumătate dintre copii. Astfel, nivelul seric al complementului total și al fracțiilor implicate va scădea. Calea clasică de activare a complementului este implicată primar în stadiile precoce ale bolii și este, probabil, activată de complexe imune cu componentă IgG. Dar prezența la nivel glomerular a properdinei, precum și a C₃ cu sau fără depuneri de IgG, alături de niveluri serice normale ale fracțiilor complementului implicate în

stadii precoce de activare a căii clasice (C1q, C2, C4), demonstrează implicarea, deopotrivă, și a căii alterne.

Normalizarea complementului poate fi: rapidă, în max. 3-4 săptămâni sau tardivă, în max. 8 săptămâni. Valorile normale ale C₃ sunt 80 -170mg/dL iar în GNAPS valorile obișnuite sunt de 20 - 40 mg/dL. Niveluri foarte mici ale C₃ nu corelează cu gradul de severitate a bolii sau cu posibilitatea de recuperare.

Activarea complementului determină :

- depunerea de fibrină, ce poate contribui la scăderea ratei filtrării glomerulare (GRF)
- activarea sistemului kinină- bradikinină (efect proinflamator)
- C₅ (anafilatoxină) duce la creșterea permeabilității vasculare ceea ce are drept rezultat permiterea migrării celulelor spre locul depunerii CIC și induce sinteza de enzime proteolitice ceea ce are drept consecință producerea de leziuni histologice.

• Răspunsul fiziopatologic în GNA

Funcția glomerulară este primar afectată și se manifestă prin reducerea GRF ca urmare a scăderii fluxului sanguin intraglomerular. Schematic, mecanismul fiziopatologic al edemului este reprezentat în fig nr.1.

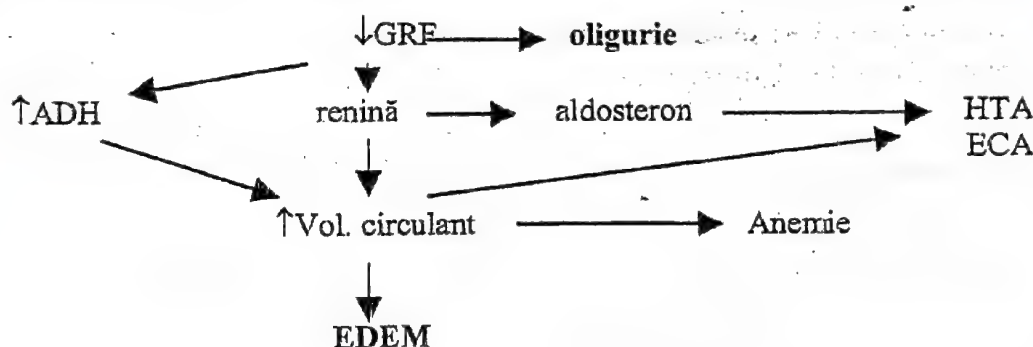


Fig. nr. 1. Mecanismul fiziopatologic de producere a edemului în GNA

3. Manifestări clinice

- Perioada de latentă : poate fi de la câteva zile la maximum 3 săptămâni. Această perioadă este, de regulă, asimptomatică sau poate fi identificată întâmplător, la un examen de rutină, hematurie microscopică sau proteinurie.
- Simptome inițiale ce se descriu constau în principal în :
 - alterarea stării generale (deși nu este obligatoriu)
 - hematurie și edeme care îmbracă caracterele edemului renal
 - vărsături, febră, dureri abdominale sau lombare
 - grețuri, vărsături
 - cefalee, astenie

• Edemele sunt de mică amploare dar pot să sugereze și un tablou de sindrom nefrotic.

Anvergura edemelor depinde de : gravitatea leziunii renale, cantitatea de lichide ingerate, mărimea proteinuriei. Localizarea de eiecție este la nivelul feței, pretibial, regiunea scrotală, fața dorsală a piciorului. Retenția hidrică poate fi și subclinică, fiind sesizate numai prin cântărire.

• Hematuria macroscopică. Este semnalată în 30-50% din cazuri la debut. Aspectul macroscopic este de „spălătură de carne” (hemoglobina din hematiile distruse se transformă în acid hematinic) și durează zile aproximativ 4 săptămâni, după care devine microscopică.

• Paloare este datorată sindromului anemic dar și vasoconstricției capilare.

• Hipertensiunea arterială are o patogenie multifactorială și anume :

- expansiunea volumului circulant (dar diureticele nu reduc obligatoriu HTA).
- activarea sistemului renină - angiotensină - aldosteron (datorită ischemiei renale).

HTA are următoarele caracteristici :

- este bine tolerată la copii, în majoritatea cazurilor. Din această cauză trebuie monitorizată prin măsurători de mai multe ori pe zi.
- valoare moderată până la severă (predictibilă cu fracția de excreție a Na).
- poate avea caracter bifazic (după o normalizare temporară a valorilor TA, se înregistrează o nouă creștere a acestora).
- 5% pot prezenta encefalopatie hipertensivă.
- valorile mari se asociază mai curând cu edeme discrete deoarece acumularea de lichid este mai ales intravascular.
- congestia circulatorie poate avea expresie clinică de edem pulmonar acut (consecință a insuficienței cardiace congestive), manifestat prin dispnee cu ortopnee, tuse cu sau fără raluri, uneori chiar cu acumulare de lichid în cavitatea pleurală.

De menționat, însă, că insuficiența cardiacă și edemul pulmonar acut survin mai rar dacă sistemul cardiovascular este indemn.

• Implicarea SNC poate fi secundară encefalopatiei hipertensive dar poate fi atribuită și vasculitei cerebrale. La copiii cu valori normale ale tensiunii arteriale dar cu semne neurologice severe, rezonanța magnetică nucleară a demonstrat leziuni multiple supratentoriale în substanța albă și cenușie, explicate prin microinfarcte secundare vasculitei.

• Alte semne : oligurie, albuminurie modestă (rang nefritic - sub 40 mg/kg/zi), absența semnelor sistemice : artralгии /artrite, etc. Se mai pot întâlni și alte semne

nespecifice: grețuri, vărsături, indispoziție, anorexie, slăbiciune, dureri lombare, disconfort.

• *Forme clinice*

1. Forma asimptomatică poate fi descoperită întâmplător prin identificarea unei hematurii microscopice.
2. Forma cu semne urinare minime prezintă un tablou clinic zgomotos, cu edeme, HTA severă, uneori cu semne de insuficiență cardiacă, encefalopatie hipertensivă, dar hematurie și proteinurie minime.
3. Forma nefrotică: asemănătoare cu SN cu glomeruli optic normali de care este diferențiată de prezența HTA (interpretată în relație cu oliguria), hematurie, azotemie, hipocomplementemie și absența dislipidemiei.

4. Investigații de laborator

a) Explorările urinare relevă următoarele:

- volumul urinar este redus, dar concentrația urinară este crescută.
- măsurarea densității relevă o valoare mai mare de 1020.
- determinarea osmolarității arată valori mai mari de 700 mOsm/L (în faza oligurică).
- determinarea proteinuriei care, de regulă, este mai mică de 2g/m^2 /24 ore; dispare în 2-3 luni, maximum 6 luni.
- ~~hematuria este cel mai constant semn, cu durată între 6 luni și 1 an.~~ Dacă durată depășește 12-18 luni, la care se adaugă și prezența proteinuriei, se indică puncția biopsie renală. Recurența se asociază cu efort fizic, reinfecții, sau este semn de glomerulonefrită cronică.
- leucocituria poate fi prezentă înafara infecției urinare, deși aceasta se poate asocia la glomerulonefrită.

b) Explorări bacteriologice și serologice

- culturi pentru streptococ din nazofaringe (mai rar sunt pozitive) sau din leziuni cutanate.
- determinări serologice: ASLO, Ac anti DNA-ză B (cel mai specific), Ac antihialuronidază (se recomandă efectuarea în dinamică).
- complement seric total, fracția C₃, care în general sunt scăzute dar nu la toate cazurile. Uneori, temporizarea diagnosticului din diferite motive (prezentare tardivă la medic, etc) poate oferi timpul necesar normalizării valorii complementului și pretează la erori de interpretare.

c) Explorarea funcției renale:

- Se remarcă scăderea, în grade diferite, a fracției de filtrare glomerulară reflectată în creșterea ureei, a creatininei, eventual a fosfaților anorganici. Când fracția de filtrare glomerulară este scăzută cu mai mult de 80% din valoarea normală, apare hiperpotasemia și acidoza metabolică.

d) Hemoleucograma și alte teste

- Sindrom anemic apărut ca urmare a hemodiluției, a unui oarecare grad de hemoliză, scăderii capacității de captare a fierului și întârzierea maturării eritrocitelor.
- Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută în faza precoce.
- Scade proteinemia datorită hemodiluției (scădere aparentă) sau, mai rar, prin proteinurie masivă.
- Lipidele totale cresc moderat în aprox 40% cazuri dar nu îmbracă caracterul hiperlipidemiei din sindromul nefrotic. Explicația este neclară.
- Crioglobulinemia tip III poate fi prezentă. Crioglobulinele pot fi regăsite în ser și în componentă lor au fost descrise IgG, IgM și C₃. Complexele imune circulante pot fi, de asemenea, prezente la pacienții cu glomerulonefrită acută dar acest test nu are nici o valoare diagnostică specifică și nu necesită determinare de rutină.

e) Explorări imagistice

- Radiografia toracică poate evidenția cardiomegalie, edem pulmonar, lichid pleural
- Ecografia renală semnalează rinichi măriți de volum, eventual, aspect hiepre-cogen al corticalei.

d) Puncția - biopsie renală (PBR)

De regulă pacienții cu glomerulonefrită acută nu necesită evaluare prin PBR, dar aceasta are indicații în prezentări atipice sau evoluție neobișnuită, cum ar fi:

- absența infecției înaintea debutului
- infecția coincide cu debutul sau îl devansează cu un interval de numai 1-7 zile
- absența scăderii complementului
- absența datelor serologice pentru infecția streptococică (indicație relativă)
- prezența anemiei după eliminarea edemelor și după excluderea unei anemii carentiale preexistente.
- prezența sindromului nefrotic cu elemente de nefrită acută (hematurie macroscopică, HTA în absența edemelor, retenție azotată nejustificată de oligurie).
- azotemia fără alte semne clinice
- vârsta sub 2 ani
- istoric anterior de boli renale
- simptomatologia sistemică (febră, artralgii/artrită, afectare hepatică, hematologică etc.)
- oligurie și/sau azotemie peste 2 săptămâni
- HTA peste 3 săptămâni

- Hematurie macroscopică peste 3-4 săptămâni
- C_3 scăzut peste 8 săptămâni
- proteinurie și hematurie peste 6 luni
- hematurie microscopică persistentă peste 12- 18 luni

5. Diagnostic pozitiv

Se bazează pe identificare triadei

- sindrom nefritic
- dovezi de infecție streptococică cu 14 – 20 zile anterior debutului (pentru încadrare etiologică).
- hipocomplementemie

6. Diagnosticul diferențial

Trebuie să aibă în vedere următoarele posibilități clinice :

a) Exacerbarea unei glomerulonefrite cronice (GNC). Dovada serologică de infecție streptococică nu exclude posibilitatea exacerbării unei GNC, creșterea titrului ASLO nefiind patognomonică pentru serotipurile de streptococ nefritogene. Un istoric de boală renală pledează pentru afecțiune cronică, la care se adaugă și alte semne, cum ar fi :

- dezvoltare fizică întârziată
- nefrita coincide cu infecția sau apare mai târziu decât intervalul clasic
- anemia hipocromă, normocitară, normo/hiposideremică
- azotemie marcată după eliminarea edemelor și corectarea HTA
- prezența sindromului nefrotic

O formă de nefrită cronică manifestată cu un tablou acut este glomerulonefrita membranoproliferativă tip II și această eventualitate diagnostică trebuie luată în considerație în cazul evoluției nefavorabile sau neobișnuite a nefritei.

b) Nefrita din purpura anafilactoidă (purpura Henoch-Schönlein). Afectarea renală din această vasculită este întâlnită în aproximativ 50% din cazuri și este caracterizată prin normocomplementemie. Leziunile tegumentare de purpură sunt caracteristice (purpură palpabilă) și nu pot fi confundate cu impetigo streptococic. PBR tranșează diagnosticul.

În cazul nefritelor acute secundare infecțiilor cu MRSA (stafilococ auriu metilino-rezistent) pot să apară leziuni necrotice la nivelul membrelor inferioare pretând la diagnostic diferențial cu o vasculită.

- c) Nefrita lupică (hematuria macroscopică este neobișnuită în nefrita lupică)
- d) Hematuria din formele ușoare de GNA va fi diferențiată de :

- hematuria izolată benignă
- glomerulonefrite cu IgA

La acestea, complementemia este normală și au o manifestare clinică caracteristică.

- e) Nefrite ereditare (boala membranelor bazale glomerulare subțiri, sindromul Alport). Adesea sunt exacerbate de infecția streptococică. Sunt asociate hipoacuzie / surditate de tip neurologic (sindromul Alport, boala membranelor bazale glomerulare subțiri). Este posibil ca la momentul diagnosticului să fie prezente deja complicațiile evolutive - azotemia și HTA.

7. Tratament

Tratamentul GNA post-streptococice este, cu precădere, suportiv, deoarece nu există o terapie specifică pentru leziunea renală. Tratamentul infecției declanșatoare este recomandat în infecțiile cronice.

- a) Tratamentul antibiotic (de ex. penicilina) este recomandată pentru controlul simptomelor locale și limitarea diseminării la contacti. Antibioterapia nu previne apariția GNA decât dacă este începută în primele 36 ore de la declanșarea infecției. Nu se recomandă tratament profilactic.

- b) HTA și encefalopatia hipertensivă

- *Encefalopatia hipertensivă*, va fi tratată energic, cu droguri antihipertensive administrate parenteral

- Diazoxid i.v. bolus 5 mg/kg/doză. Prezintă risc de hiperglicemie, încât în sindromul nefrotic se va reduce doza la 3 mg /kg/doză.

- Nitroprusiat de sodiu : 0,5 - 8 μ g/kg/min i.v.

- Furosemid : 1-2 mg/kg i.v. lent (4 mg/min)

- *HTA severă fără semne de encefalopatie* :

- Rezerpina : rar utilizată 0,03-0,10 mg/kg i.m./i.v. (efect în 30 minute)

- Minoxidil : 0,1-0,2 mg/kg/24 ore, max 5 mg/24 ore

- Blocante de canale de calciu - Nifedipina sublingual : 0,25-0,5 mg/kg/doză
Max. 10 mg / doză (max 1-2 mg/kg/zi)

Ca măsură dietetică :

- restricția de apă și sodiu în cazul prezenței oliguriei și a edemelor
- restricție proteică în cazul retenției azotate

- c) Edemul și congestia circulatorie :

Restricția de apă și sare - benefică la cei cu disconfort respirator

Administrarea de lichid se face, de regulă, oral

- se acoperă pierderile insensibile (400-600ml/m²/24 ore)

Reduceri drăstice, aproape de nevoile bazale sunt indicate în afectarea cardiacă, a SNC.

În complicații cardiace se recurge la reducerea volumului plasmatic prin :

- flebotomie
- hemodializă (ultrafiltrare seacă)
- dializă peritoneală cu lichide hipertone

d) Anuria / oliguria persistentă și severă de obicei este tranzitorie. Diureticele de ansa (furosemid, 1 mg/kg/priză) nu sunt întotdeauna eficiente.

În cazuri rebele, indicația este de hemodializă sau dializă peritoneală.

e) Terapii adjuvante :

- Repaos la pat - în perioada cu HTA, edeme masive, hematurie macroscopică.

Urmărirea tratamentului vizează monitorizarea TA de mai multe ori pe zi. Ca probe de laborator, se va urmări normalizarea complementemiei în 8 săptămâni ; proteinuria și hematuria vor fi determinate la 4-6 săptămâni, timp de 1 an. Ulterior determinările se fac anual.

8. Prognostic, evoluție

Majoritatea cazurilor au evoluție favorabilă ; în epidemii de infecții streptococice, vindecare survine în 100 % din cazuri.

În cazurile izolate, prognosticul este în funcție de leziunea histologică:

Se citează că între 0,5-2 % cazuri au evoluție ireversibilă spre IRT (leziuni de scleroză). Evoluția acută durează 1-3 săptămâni, urmată de rezoluție în 6 - 12 luni (inclusiv histologic). S-au raportat modificări reziduale (scleroze mezangiale/focale), dar neevolutive.

Mortalitatea este de 0 - 7 % și este determinată de septicemii, insuficiență cardiacă, encefalopatie hipertensivă.

Bibliografie

1. Cole BR, Salinas-Madrigal L. *Acute Proliferative Glomerulonephritis and Crescentic Glomerulonephritis*. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Lippincott; 1999: 669-689.
2. Haycock GB. The treatment of glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 1988; 2(2): 247-55.
3. Oda T, Yamakami K, Omasu F, et al. Glomerular plasmin-like activity in relation to nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. Jan 2005; 16(1): 247-54.

4. Popovic-Rolovic M, Kostic M, Antic-Peco A, et al. Medium- and long-term prognosis of patients with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Nephron*. 1991 ; 58(4) : 393-9.
5. Sesse R, Pinto SW. Five-year follow-up of patients with epidemic glomerulonephritis due to *Streptococcus zooepidemicus*. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 ; 20(9) : 1808-12.
6. White AV, Hoy WE, McCrédie DA. Childhood post-streptococcal glomerulonephritis as a risk factor for chronic renal disease in later life. *Med J Aust*. 2001 ; 174(10) : 492-6.
7. Yoshizawa N, Yamakami K, Oda T. Nephritogenic antigen for acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2006 ; 69(5) : 942-3 ; author reply 942.

Capitolul 7

HEMATURII PERSISTENTE SAU RECIDIVANTE

O. Brumariu

Nefropatia cu IgA (Boala Berger)

Nefropatia cu IgA este o entitate clinico-patologică care se caracterizează prin depuneri de IgA la nivelul mezangiului glomerular.

Descrisă de Berger în 1968, a fost considerată a avea o evoluție benignă, dar urmărirea pe o perioadă mai lungă de 20 ani a demonstrat evoluția spre IRT în 20-50% din cazuri.

Epidemiologie

În Europa este raportată cu o prevalență de 20-30% din totalul glomerulonefritelor primitive, pe când în America de Nord prevalența este doar de 5-10%. Această diferență poate fi generată de diferențele de rasă, de o metodologie diferită de selectare a biopsiilor sau de o intervenție a unor factori genetici sau de mediu.

Etiologie

Deoarece IgA este principala imunoglobulină îndreptată împotriva antigenelor din sistemul exocrin, etiologia virală sau bacteriană a fost sugerată drept principala cauză a nefropatiei cu IgA. Un argument puternic în favoarea etiologiei virale a fost asocierea debutului GN cu o infecție a căilor aeriene superioare sau a tractului gastro-intestinal. Căutarea unor antigene sau identificarea rolului unor anticorpi de tip IgA prezenți în mezangiu s-au soldat cu un succes limitat.

S-a stabilit totuși implicarea unor virusuri, cum sunt: herpes simplex, CMV, virusul Epstein-Barr, adenovirusul, antigene din lapte, *Haemophilus parainfluenzae*. Cu alte cuvinte, materialul antigenic care poate produce această nefropatie este heterogen.

Factori genetici

S-a sugerat că factorii genetici pot influența susceptibilitatea pentru boală, dar și severitatea evoluției.

Studiile familiale sugerează o anumită predispoziție a membrilor familiei pentru boală, precum și pentru progresia bolii.

Gharavi în 2000 găsește că defectul s-ar găsi pe crs. 6q și se transmite după un model dominant, dar cu o penetranță incompletă.

Patogeneza

Mecanismele patogenice sunt incomplet cunoscute, dar există o părere comună că în nefropatia cu IgA există unele tulburări imunologice.

Argumentele sunt cele care urmează :

- Microscopia electronică confirmă depozite electrono-dense granulare în mezangiu, dovedite prin imunfluorescență a fi compuse din IgA și C_3 .
- Prezența CIC cu IgA.
- Recurența nefropatiei cu IgA pe rinichiul transplantat.
- Dispariția depozitelor de IgA când rinichiul este transplantat la un pacient fără nefropatie cu IgA.
- Inducerea bolii la animalul de experiență.

IgA se prezintă în organism sub două forme : IgA monomerice (90%) și dimerice (10%).

IgA monomerică este secretată în principal de limfocitele circulante și plasmocitele din splină și măduva osoasă și, în mod secundar, la nivelul tubului digestiv și pulmonului. La nivelul ultimelor două aparate se formează IgA dimerică prin unirea a două unități monomerice printr-o piesă de legătură J (secretată tot în plasmocite). În timpul pasajului IgA dimerice prin celula epitelială mucoasă spre lumen se adaugă o „componentă secretorie” care protejează IgA dimerică de acțiunea proteolitică a secrețiilor din lumen.

IgA este formată din două subclase :

- IgA₁, care reprezintă 90% și este produsă în principal în măduva osoasă,
- IgA₂, derivă din mucoasa gastro-intestinală și pulmonară.

IgA mezangială este de tip IgA₁. Nu a fost identificată nici piesa și nici componenta de legătură J la nivelul mezangiului. Natura imunochimică a depozitelor mezangiale din nefropatia cu IgA a fost asimilată cu un complex antigenic de IgA polimerică (dominat de subclasa IgA1) care este multispecific datorită antigenelor derivate din diferite mucoase.

IgA₁ poate suferi un proces de glicozilare ca o consecință a structurii chimice particulare. Acest proces de glicozilare îi crește afinitatea pentru anumite structuri glomerulare: fibronectina, laminina și colagenul IV, producând acumularea ei în mezangiu. Această acumulare de IgA poate fi responsabilă de reacția inflamatorie și proliferarea celulelor mezangiale.

Există ipoteza că defectul existent în nefropatia cu IgA este o scădere a răspunsului în IgA la nivelul mucoaselor, permițând antigenelor să efectueze o provocare crescută la nivelul măduvei osoase. Ipoteza trebuie să mai fie însă argumentată.

Complementul este activat pe cale alternă, idee sprijinită de prezența C₃ și a properdinei în mezangiul pacienților cu nefropatie cu IgA și absența C_{1q} și C₄.

S-a constatat că anticorpii tip IgA extrași din biopsiile renale practicate la acești pacienți, reacționează cu propriile structuri mezangiale, precum și cu structuri de la alți pacienți cu nefropatie cu IgA (in vitro – acești anticorpi pot reacționa cu celule amigdalene și cu fibroblaști obținuți de la pacienți cu nefropatie cu IgA).

La 50-70% din pacienți s-a observat o creșterea nivelului seric al IgA. În plus, s-au mai observat și alte tipuri de autoanticorpi din clasa IgA: factorul reumatoid, anticorpi antinucleari și anticorpi anticolagen.

Astfel, IgA este policlonală, anticorpii fiind polispecifici și nu specifici pentru un anumit antigen.

Cultivarea limfocitelor obținute din sângele periferic al pacienților cu nefropatie cu IgA produce mai multe IgA decât cele obținute de la indivizi normali. Studiile de imunologie evidențiază o activitate crescută a limfocitelor T helper specifice pentru IgA și o scădere a activității limfocitelor T supresor pentru IgA specific.

Mecanismul de progresie a bolii renale

IgA forma polimerică este capabilă de a provoca leziuni glomerulare de proliferare mezangială, care progresează și formează cicatrici. Aceste leziuni sunt diferite de cele întâlnite în alte tipuri de glomerulonefrite.

Studiile la copii cu nefrită cu IgA dovedesc că proliferarea mezangială este, măcar în parte, indusă de producția locală de citokine IL₁, IL₆, TNF, factorul de creștere derivat plachetar, factorul de transformare a creșterii β, factorul de creștere endotelială.

Cu toate aceste informații, încă nu s-a putut găsi remediul pentru împiedecarea depunerilor de IgA și de prevenire a inflamației.

Anatomie patologică

1. *Microscopia optică* relevă lărgirea mezangiului prin hiper celularitate și creșterea matrixului. În funcție de mărimea acestor modificări se pot observa mai multe aspecte:

- a) Leziuni glomerulare minime, în care majoritatea glomerulilor sunt optic normali.
- b) Proliferare mezangială focală - Peste 80% din glomeruli prezintă proliferare mezangială. Această proliferare variază ca și mărime între glomeruli. Ea se asociază și cu creșterea matrixului. La mai puțin de 20% din glomeruli se pot observa semilune celulare sau fibrocelulare și colaps capilar segmental. Un mic număr de glomeruli pot prezenta scleroză globală.

Se poate întâlni frecvent atrofia tubulară, fibroză interstițială și infiltrație limfocitară interstițială.

- c) Proliferare mezangială difuză. Mai mult de 80% din glomeruli prezintă o proliferare mezangială moderată sau severă, asociată cu creșterea matrixului mezangial. Semilunele celulare sau fibrocelulare sunt întâlnite la mai mult de 50% din glomeruli. Sinechiile capsulare sunt frecvente.

Atrofia tubulară, fibroza interstițială și infiltrația interstițială sunt remarcate la mai mult de 10% din pacienți.

Se știe că modificările tubulo-interstițiale reflectă severitatea leziunilor glomerulare. Leziunile vasculare precum scleroza arteriolară sau arterială sunt întâlnite rar la copil.

- 2. *Imunofluorescența*. Modelul imunopatologic este prezența Ig A în mezangiul glomerular. Mai există și depozite de Ig G și/sau Ig M de mai puțină intensitate sau extensie. C'3 a fost remarcat de asemenea, dar cu o extindere și intensitate mai mică decât Ig A.

La 10% din pacienți, dispunerea Ig A depășește mezangiul și este prezentă în peretele capilar periferic. Acesta este un element de rău prognostic, întâlnindu-se la cazurile cu evoluție nefavorabilă.

3. *Microscopie electronică*

Principalele modificări se observă în mezangiul. Acesta este lărgit prin creșterea matrixului. Imediat sub lamina densă, în regiunea perimezangială, se remarcă mase glomerulare care sunt electron-dense. Acestea constituie marca principală a modificărilor M.E. în nefropatia cu Ig A.

Peretele capilarului glomerular periferic prezintă depozite în regiunea subendotelială și subepitelială.

Depozitele subendoteliale se găsesc mai frecvent în peretele capilarelor adiacente mezangiului. Depozitele subepiteliale sunt întâlnite mai frecvent la copiii cu nefrită cu Ig A decât la adulți.

Foarte frecvent se remarcă faptul că lamina densă din peretele capilar glomerular este mai subțire și neregulată („Lipsa membranei bazale”).

Biopsiile repetate la acești bolnavi au putut releva o concordanță a modificărilor histologice cu tabloul clinic. La adulți nu se mai observă acest lucru, remisiunile clinice nefiind însoțite de ameliorări histologice.

Tablou clinic

Deși nefropatia cu Ig A poate fi frecventă la toate vârstele, ca incidență maximă este raportată în decada a 2-a și a 3-a de viață. Afectează mai ales băieții.

Prezentarea clinică este diferită :

- hematurie microscopică
- proteinurie asimptomatică
- hematurie macroscopică
- sindrom nefritic
- sindrom nefrotic

80% din pacienți prezintă elementul de diagnostic principal : *hematurie macroscopică recurentă*, precedată sau concomitentă de cele mai multe ori cu o afecțiune a căilor respiratorii superioare. Mai rar poate fi asociată cu alte infecții : enterocolite sau sinuzite.

Uneori hematuria se poate asocia cu dureri lombare.

Intervalul între producerea infecției și debutul hematuriei este mult mai scurt ca în GNPS, doar de numai câteva zile.

Episoadele de hematurie macroscopică sunt asociate de cele mai multe ori cu același tip de infecție. Numărul recurențelor și intervalul dintre ele este variabil.

Formele nefritice sau nefrotice îmbracă un aspect grav și prezintă hematurie macroscopică.

Ocazional, episoadele de hematurie macroscopică se pot asocia cu crize de insuficiență renală acută, dar care sunt reversibile.

Un număr de nefropatii cu Ig A pot totuși îmbrăca tabloul unei glomerulonefrite rapid progresive.

Investigații de laborator

- Ig A serice sunt crescute la 30% - 50% din pacienți. Acest aspect nu este patognomonic pentru copii, unde modificarea este întâlnită rar, în 8-16% din cazuri ;
- Complementul este normal.
- Funcția renală este conservată în majoritatea cazurilor.
- Examenul de urină relevă hematuria macroscopică sau microscopică. Prezența proteinuriei este asociată cu modificări histologice și risc de progresie.

Diagnostic diferențial

Depozitele de Ig A mezangiale sunt remarcate în mai multe afecțiuni :

1. Nefropatia cu Ig A (boala Berger)
2. Boli sistemice
 - Purpura Henoch-Schönlein
 - LES
 - B.Crohn
 - B.celiacă
 - Mucoviscidoza
3. Boli infecțioase :
 - Infecție cu mycoplasma
 - Toxoplasmoza
 - Lepra
4. Neoplasme
 - Limfoame nonhodgkiniene
 - Carcinoamele plămânului și colonului
5. Altele
 - hemosideroza pulmonară
 - boala hepatică cronică

Relația dintre purpura Henoch-Schönlein și nefropatia cu IgA

În ambele afecțiuni aspectele imunopatologice și morfologice sunt asemănătoare.

Debutul ambelor afecțiuni este precedat de un episod infecțios și antigenele H.parainfluenzae sunt întâlnite la un număr mare de pacienți în mezangiu, iar anticorpii de tip Ig A anti H.parainfluenzae sunt întâlniți în serul acestor bolnavi. De asemenea, nivelurile serice ale Ig A în ambele afecțiuni au fost găsite crescute la un număr mare de pacienți.

Se poate considera că cele 2 afecțiuni reprezintă două condiții ale aceleiași afecțiuni.

Pot fi subliniate unele deosebiri. Purpura Henoch-Schönlein este o boală acută și prognosticul ei depinde de severitatea modificărilor glomerulare la debut. În contrast, nefropatia cu Ig A este o boală cu debut insidios de cele mai multe ori, cu evoluție spre IRT.

Purpura Henoch-Schönlein apare mai frecvent la copii, iar nefropatia cu Ig A la copiii mai mari și la adult.



Boala hepatică cronică

Ea se poate asocia cu depozite de Ig A în mezangiu și proliferare mezangială.

Clinic, leziunea renală poate fi asimptomatică.

Posibile cauze ale depunerilor de Ig A în mezangiu care au fost evocate sunt insuficiența unui clearance hepatic, o sinteză crescută de Ig A sau un șunt porto-sistemic al antigenelor sau al complexelor imune.

Prognosticul

Studiile pe termen lung la adult au demonstrat că, după 20 de ani, o treime erau în faza de insuficiență renală terminală. Norishige Yoshikawa (1999) raportează că din 169 copii cu nefropatie cu Ig A urmăriți, după 15 ani doar 9 % erau în faza de IRT.

Au fost stabiliți următorii factori de prognostic nefavorabil la copil :

- proteinuria marcată la debut
- HTA și retenția azotată prezente la debut
- hematuria
- agregarea familială
- proliferarea mezangială difuză asociată cu scleroză, semilune sau sinechii capilare
- modificări tubulo-interstițiale
- depozitele electrondense subepiteliale
- leziuni vasculare (scleroza) care sunt rare la copil

Tratament

Diagnosticarea precoce și introducerea precoce a tratamentului este benefică în nefropatia cu Ig A. Pacienții care prezintă factori de risc nefavorabili sunt candidați la o evoluție nefavorabilă și rapidă spre IRT. Din aceste motive ei sunt cei care trebuie să primească un tratament energetic și specific.

Metilprednisolonul în doze mari (30 mg/kgc/zi, fără a depăși 1 g/zi) întârzie instalarea IRT.

Studiile japoneze (1999) au demonstrat că tratamentul cu *Prednison*, *Azatioprină*, *Dipiridamol* pe o perioadă de 2 ani, introdus precoce, previne leziunile renale și progresia bolii.

Pacienții cu evoluție lentă sunt candidați pentru un tratament mai blând.

Uleiul de pește administrat pe o perioadă de 2 ani s-a dovedit a fi un factor de încetinire a evoluției bolii.

IECA s-au dovedit a conserva funcția renală la pacienții cu nefropatie cu Ig A.

Recurența afecțiunii a fost remarcată pe rinichiul transplantat. Tabloul clinic al acestor recurențe este mai blând sau chiar nemanifest, din care cauză supraviețuirea grefei este considerată bună.

Bibliografie

1. Southwest Pediatric Nephrology Study Group: A multicenter study of IgA nephropathy in children: report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int* 1982; 22: 643-652.
2. Yoshikawa N, Irr H et al: A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 101-109.
3. Yoshikawa N, Tanaka R: Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 445-457.
4. Yoshikawa N, Ho H, Yoshiara S: Clinical course of IgA nephropathy in children. *J Pediatr* 1988; 110: 550-560.
5. Wyatt RJ, Kritchewsky SB et al: IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr* 1995; 127: 913-919.

Sindromul Alport

Sindromul Alport clasic este o afectare renală înăscută, caracterizată prin apariția familială, în generații succesive, a unei nefrite progresive asociate cu surditate de percepție.

Incidența – este dificil de apreciat, datorită manifestărilor subclinice de la debut. Frecvența lui este estimată a fi de 1/5000-1/10.000 cazuri. Evoluția este nefavorabilă determinând 0,6-2,3% din IRT în Europa și S.U.A.

Genetica

Sindromul Alport este o boală provocată de anomalii ale colagenului de tip IV din membrana bazală (MB). Colagenul IV a mai fost identificat și în structura MB la nivelul cohleei și a ochiului, explicând afectarea lor asociată.

Mutațiile a trei gene (COL4A3, COL4A4 și COL4A5) au fost implicate în aceasta nefropatie:

- Mutațiile genei COL4A5 sunt responsabile de 80% din sdr. Alport X-linkat. S-au descris aceste forme și la sexul feminin. Caracteristică este evoluția mai lentă spre IRT.
- Mutațiile genelor COL4A3 și COL4A4 sunt responsabile de aproximativ 15% din sdr. Alport transmis autosomal recesiv și 5% din forma transmisă autosomal dominant.

- Mutațiile heterozigote ale genelor COL4A3 și COL4A4 sunt responsabile de nefropatia cu MB subțire (NMBS).
Deleții ale genelor COL4A5 și COL4A6 în sdr. Alport sunt asociate cu leiomiomatoza esofagiană difuză.

1. Sindromul Alport legat de cromosomul X

Tablou clinic

- Semne renale:

Hematuria - poate fi descrisă la naștere și la vârsta de sugar (14%) sau înainte de vârsta de 6 ani (72%). Hematuria în copilărie poate fi microscopică sau să se prezinte sub forma unor episoade macroscopice recurente.

Datorită acestor semne minore diagnosticul precoce e dificil.

Boala poate fi descoperită la adolescent sau adult tânăr care prezintă hematurie macroscopică și proteinurie asociate sau nu cu hipertensiune arterială sau insuficiență renală.

Episoadele de hematurie macroscopică apar uneori la câteva zile după o infecție a tractului respirator. Aceste episoade apărute în primii ani de viață pot dispărea după vârsta de 10-15 ani.

Durata episodului de hematurie macroscopică este de 1-10 zile, dar uneori poate persista câteva luni.

Proteinuria apare în timp, putând depăși la adolescent 1g/24 ore sau chiar atinge valori nefrotice în 40% din cazuri.

Insuficiența renală se poate instala în timp. Din punct de vedere al pierderii funcțiilor renale se disting două tipuri evolutive:

- a) tipul „juvenil”, în care ITR se poate instala până la vârsta de 20 ani
- b) tipul „adult” sau „nonprogresiv”, în care IRT se poate instala până la vârsta de 40 ani.

După cum a fost arătat la capitolul genetică, aceste forme pot fi întâlnite și la sexul feminin. Caracteristica acestor forme este evoluția mai lentă spre IRT decât la sexul masculin.

- Defectele de auz sunt de tip neurosenzorial. Ele sunt bilaterale.

Acest defect poate fi depistat prin audiometrie înainte de vârsta de 15 ani la 85% din cazuri băieți și 15% la fete.

Deficiențele acestea pot progresa în paralel cu pierderea funcțiilor renale.

- Defectele oculare: vizează cristalinelul, retina și corneea. Sunt descrise:

- lenticonus anterior - nu este descoperit de la naștere, ci în anii următori la 25% dintre pacienții la vârsta copilăriei

- eroziunile corneene recurente
- modificări pigmentare perimaculare.

Forme clinice ale sindromului Alport X-linkat

Au fost raportate unele asocieri care includ: leiomiomatoza esofagiană, disfuncția cerebrală, anomaliile plachetare, polineuropatia și ihtioza.

Se desprind 2 forme principale:

- a) Sdr. Alport asociat cu leiomiomatoza esofagiană difuză. Leiomiomatoza poate fi întâlnită la nivelul esofagului sau a arborelui traheobronșic.
Sdr. Alport este de obicei de tip juvenil și asociază și cataracta congenitală bilaterală.
Implicațiile esofagiene sunt responsabile de disfagie și sunt diagnosticate radiologic.
Modificarea genetică în aceste forme constă în deleția genelor COL4A5 și COL4A6 care codează miozina nonmusculară.
- b) AMME (Alport, mental retardation, midface hypoplasia, elliptocytosis).
- c) Nefrita ereditară fără pierderea auzului.

În unele cazuri de sdr. Alport se poate ajunge la IRT fără ca auzul să fie afectat.

Anatomie patologică

- Microscopie optică (M.O.): relevă leziuni nespecifice. La copilul mic s-ar putea să nu se observe nici o leziune. În unele cazuri poate fi raportată o creștere a numărului de glomeruli imaturi.
După câțiva ani mesangiul poate fi găsit în exces, cu zone de proliferare segmentară. Pereții vasculari capilari pot apare mai subțiri și neregulați.
Leziunile de boală glomerulară avansată însoțită de pierderea funcțiilor renale pot fi reprezentate de creșterea mesangială, scleroză și hialinoză segmentală și apariția unor celule spumoase la nivelul interstițiului.
- Imunofluorescența (I.F.) poate fi negativă. Totuși, se pot întâlni descrieri de depozite granulare de C'3 și IgM la nivelul glomerulilor. În cazurile avansate aceste depuneri se observă în unele segmente ale MB.
- Microscopia electronică (M.E.) relevă leziunile caracteristice. Acestea constau în aspectul subțire și neregulat al MB, cu despicături ale laminei densa, delimitând clar zone care conțin microgranulații.
Aspectul exterior al MB este neregulat, mărginit de podocite hipertrofiate.

2. Sindromul Alport autosomal recesiv

Este provocat de mutații ale genelor COL4A3 și COL4A4.

Clinic se caracterizează prin microhematurie, de cele mai multe ori familială.

Nefrita poate evolua spre IRT. Se poate asocia cu pierderea auzului și facultativ cu leziuni oculare.

Ultrastructural nu se poate deosebi de sindromul Alport clasic.

3. Sindromul Alport autosomal dominant

Au fost raportate câteva cazuri de transmitere autosomal dominantă. Aceste cazuri au fost asociate inconstant cu defecte de auz.

Prognosticul renal este semnificativ mai bun decât la sdr. Alport X-linkat.

4. Hematuria esențială familială benignă

Aceasta entitate este caracterizată prin apariția unei hematurii persistente familiale, fără proteinurie și fără progres spre IRT. Nu sunt asociate defecte ale auzului.

MBG subțiri nu sunt caracteristice tuturor cazurilor diagnosticate. Totuși, în unele cazuri evaluarea genetică a demonstrat alterarea colagenului tip IV.

Genetica

Boala este considerată a se transmite după un model autosomal dominant. Transmiterea tată-fiu a fost raportată recent (Schröder, 1990).

S-a demonstrat că unii pacienți cu hematurie benignă familială au o mutație a genelor COL4A3 și COL4A4 și sunt de fapt heterozigoți ai sdr. Alport cu transmitere autosomal recesivă.

Anatomie patologică

M.O.- țesutul renal apare normal, exceptând prezența ocazională a hematiilor în lumenul tubular.

I.F.- nu are un aspect specific. Uneori se pot distinge depozite granulare de C'3 în pereții arteriolari sau în ghemul glomerular.

M.E.- în 50% din biopsiile efectuate s-au observat o ușoară atenuare a grosimii MBG.

Semne clinice și de laborator

Caracteristica este hematuria izolată detectată în examenele urinare de rutină. Ea este microscopică și permanentă. Pot interveni uneori episoade de hematurie macroscopică.

Restul examenelor clinice și de laborator nu relevă alte modificări. Proteiuria este absentă, nu asociază HTA și afecțiunea nu evoluează spre IRT.

Diagnostic și prognostic

Diagnosticul presupune existența unei hematurii izolate și demonstrarea prezenței hematuriei la alți membri ai familiei. Totuși, diferențierea cu sdr. Alport la debut este dificilă, în special în primii ani de viață. Biopsia renală este nespecifică în ambele situații (antigenitatea MBG în Alport poate fi normală în 30% din cazuri).

Prognosticul trebuie făcut cu grijă și reconsiderat în condițiile apariției altor semne (proteinurie, HTA, retenție azotată).

Astfel, găsirea unei MBG subțiri reprezintă un marker și nu o entitate clinico-patologică. MBG subțire a fost întâlnită în 11% din biopsiile renale și nu constituie o garanție a evoluției favorabile. Apariția proteinuriei poate semna progresia spre IRT.

5. Nefrita ereditară cu trombopenie și celule gigante (sindroamele Epstein și Fechtner)

Această asociere a fost raportată de Epstein în 1972.

Mult timp au fost considerate ca variantă a sdr. Alport, deoarece asociau și pierderea auzului.

Sindromul Fechtner asociază la o nefropatie cronică, cataracta și o macrotrombocitopenie, precum și prezența în polimorfonucleare a unor incluzii citoplasmatiche de culoare albastră. Aceste modificări la nivelul PMN nu au fost descrise în sdr. Epstein.

Incluziile leucocitare au fost remarcate fără a asocia nefropatia, în sdr. Sebastian și May-Hegglin.

Sdr. Epstein și Fechtner apar heterogene datorită severității variabile a semnelor renale și hematologice. Trombopenia poate fi asimptomatică, dar poate fi responsabilă de unele accidente hemoragice. La fel și progresia spre IRT, care poate să se desfășoare cu viteze diferite.

Histologia renală arată aspecte nespecifice, exprimând grade diferite de proliferare mesangială, expansiune a matrix-ului și uneori atrofie tubulară.

M.E. indică alterări mesangiale, ștergerea focală sau difuză a proceselor podocitare și alterarea MBG (membrane subțiri asemănătoare cu sdr. Alport).

Recent (Kunishima S, Toren A, 1999) s-a demonstrat că anomalia May-Hegglin, sdr. Sebastian, sdr. Epstein și sdr. Fechtner sunt legate prin modificări genetice provocate de alterări ale cromosomului 22q. Într-adevăr, mutații ale genei MYH 9, care codează lanțul greu II A al miozinei non-musculare au fost identificate la aceste afecțiuni.

Controverse asupra sindromului Alport

1. Cum se explică hematuria din sdr. Alport?

Se presupune că MBG fiind subțire, peretele capilar este mai fragil, existând posibilitatea ruperii vasului la presiunea intravasculară fiziologică. Procesul de reparare joacă rol în progresia bolii spre IRT.

2. De ce nu se produce același fenomen și la nefropatia cu MBG subțire (NMBGS)?

Se consideră că în sdr. Alport nu se produce tranziția normală a rețelei de lanțuri de collagen $\alpha 1$ și $\alpha 2$ existente la naștere, în lanțuri $\alpha 3$, $\alpha 4$ și $\alpha 5$ găsite la copilul mai mare. Lanțurile $\alpha 1$ și $\alpha 2$ se acumulează și provoacă alterări ale MBG și a matrixului, prin apariția collagenului de tip V și VI, laminina $\alpha 2$ și fibronectina. Aceste modificări se acompaniază de modificări ale comportamentului celulelor glomerulare, a TGF- $\beta 1$, integrinelor și metaloproteazelor din matrix, care generează activarea căilor patologice ale fibrozei.

NBBGS are un pronostic favorabil, dar apariția proteinuriei și progresia spre IRT poate semnifica dezvoltarea glomerulosclerozei segmentale și focale. Deci, la copilul mic nu există posibilitatea diferențierii celor două entități. Numai evoluția poate să le diferențieze.

3. Cum se poate preveni sau întârzia instalarea insuficienței renale în sdr. Alport?

S-a constatat că bolnavii cu sdr. Alport dezvoltă IR când volumul fibrozei depășește 20% din volumul cortical.

Nu este dovedit rolul angiotensinei II în producerea fibrozei. După utilizarea IECA sunt contradictorii. Unii autori (Callis și colab., 1992) raportează rezultate în urma utilizării Cyclosporinei A. Mai este nevoie de urmărire, deoarece sdr. Alport este extrem de variat în ceea ce privește manifestările clinice și de laborator. Constituirea unor loturi omogene este dificil de realizat.

Bibliografie

1. Avner ED, Norman WE, Niaudet P: Pediatric Nephrology, 5th edition, Lippincot Williams and Wilkins, 2004
2. Heidet L, Arrondel C, Cohen L: Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutation in autosomal Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:97-106
3. Antignac C, Zhare I, Sanok M: Alport syndrome and diffuse leiomyomatosis: deletion in the 5' of the COL4A5 collagen gene. *Kidney Int* 1992; 42:1178-1183
4. Kashtan CE, Michael AF: Alport Syndrome. *Kidney Int* 1996; 50:1445-1463
5. Yoshikawa N, Hashimoto H: The glomerular basement membrane in children with hematuria. *J Pathol* 1984; 142:253-257

Capitolul-8

GLOMERULONEFRITA MEMBRANOPROLIFERATIVĂ

Mihaela Munteanu

Glomerulonefrita membranoproliferativă (GNMP) este o formă de nefrită cronică primitivă care nu se întâlnește în mod obișnuit la copil. Se descrie mai ales la adolescent și adultul tânăr. Această denumire se referă la tipul de leziune glomerulară care se bazează pe trăsăturile histopatologice și anume:

- Proliferarea celulelor mezangiale și endoteliale și lărgirea matricei mezangiale
- Îngroșarea peretelui capilarelor periferice prin depozite imune dense subendoteliale și/sau intramembranoase în membrana bazală glomerulară (MBG)
- Interpoziția mezangială în peretele capilarelor, conferind aspect de dublu contur sau șină de tramvai în microscopia optică.

Există, însă, pe lângă formele primitive (idiopatice - boli mediate de complexe imune), și forme secundare, în: boli autoimune (LES, boală celiacă, artrită reumatoidă, etc), infecții cronice (bacteriene - endocardite, infecții ale shuntului ventriculo-atrial; virale - virusuri hepatitice B, C, etc), microangiopatii cronice sau în rezolutive (sdr. hemolitic și uremic, sdr. anticorpilor antifosfolipidici /anticardioliipnici circulanți), malignități (leucemii, limfoame, carcinoame).

Termenul de GNMP a fost folosit pentru prima dată în 1961 de către Habib și colab, în 1973 Berger și Galle a descris „boala depozitelor dense” încadrată ca varianta de GNMP, recunoscută mai târziu ca tipul II de GNMP. Uneori, în loc de GNMP se mai utilizează termenul de glomerulonefrită mezangiocapilară, care desemnează aceleași leziuni glomerulare. În anii '70, utilizând tehnici de impregnare argentică în microscopia electronică, a fost identificat și un al treilea tip de GNMP, în care alterarea membranei bazale glomerulare (GBM) presupune depozite subendoteliale, subepiteliale și intramembranare.

Diferențierea între tipul I și III nu este unanim acceptată, încât vor fi discutate împreună, iar tipul II va fi prezentat separat.

Glomerulonefrita membranoproliferativă – tipurile I și III

Incidența reală a GNMP este dificil de apreciat, dar se estimează al 1-2 cazuri / 10⁶ pacienți pediatrici. În cele mai multe studii, tipul I este cel puțin la fel de frecvent întâlnit ca și tipul III. Suportul genetic al acestei caracteristici este faptul ca haplotipul B8, DR3, SC01, GLO2 este semnificativ mai des întâlnit la pacienții cu aceste tipuri de GN decât se regăsește în populația generală.

Prezentare și manifestări clinice

Prezentare GNMP este în general împărțită în 3 categorii:

- Sindrom nefrotic
- Sindrom nefritic acut
- Hematurie și proteinurie asimptomatice, descoperite fortuit

Sindromul nefrotic

Aproximativ o treime din pacienții cu GNMP tip I și III se prezintă cu edeme. La examenele de laborator va fi evidențiată, la acești copii, proteinurie semnificativă și hematurie microscopică, cu cilindri hematici și granuloși. Albuminemia și nivelul IgG sunt, tipic, scăzute, iar aproximativ 70-80% prezintă și hipocomplementemie pentru fracția C₃. Forma de prezentare ca sindrom nefrotic este cel mai frecvent rezistentă la tratament și prezintă un prognostic de supraviețuire renală nefavorabil. În cazuistica Clinicii a IV-a Pediatrie Iași, au fost incluși 7 copii cu GNMP din care 6 s-au prezentat cu sindrom nefrotic la debut. La acești pacienți s-a obținut remisiune clinică și biologică doar la 2 pacienți, restul de 4 copii evoluând spre insuficiență renală terminală. Din rândul acestora s-a înregistrat și un deces (encefalopatie hipertensivă).

Sindromul nefritic acut

Modalitatea de prezentare clinică a GNMP în 25% din cazuri este de sindrom nefritic acut cu hematurie macroscopică. Este obișnuită prezența unei hipoalbuminemii moderate, iar funcția renală este, de cele mai multe ori, conservată. Mult mai rar,

aspectul clinic îmbracă tabloul unei glomerulonefrite rapid progresive. Distincție de glomerulonefrita acută pot infecțioasă este, uneori, dificil de făcut deoarece pacienții prezintă hipocomplementemie serică pentru fracția C_3 . Diferențierea o va face biopsia renală care va fi practică în momentul în care evoluția va dovedi că revenirea la normal a nivelului C_3 depășește intervalul maxim admis pentru glomerulonefrita acută.

Hematurie microscopică și proteinurie asimptomatice

Diagnosticul de GNMP este stabilit, în aproximativ jumătate din cazuri, prin investigarea unei hematurii microscopice sau albuminurii descoperite întâmplător la copii aparent sănătoși. Acest tip de manifestare clinică este mai frecvent întâlnită la pacienții cu GNMP tip III, la care, de regulă, funcția renală este conservată.

Modificări clinice asociate

La pacienții cu GNMP tip I, rata filtrării glomerulare, calculată după formula Schwartz, este mai scăzută la momentul prezentării, comparativ cu cei diagnosticați cu tipul III. De asemenea, pacienții cu GNMP tip I au frecvent HTA, valoarea acesteia fiind considerat a corela cu gradul de proliferate mezangială. Encefalopatia hipertensivă nu este obișnuită ca modalitate de prezentare, dar a fost raportată a apărea în evoluție atât la pacienții tratați cât și la cei netratați.

Teste de laborator

- *Sindromul anemic* (normocrom, normocitic) moderat poate fi întâlnit la diagnosticul GNMP dar nu este un element caracteristic, fiind mai mult asociat cu gradul de insuficiență renală.
- *Hipocomplementemia* este elementul imunologic cel mai adesea întâlnit în toate tipurile de GNMP. Scăderea complementului se datorează, în principal, prezenței autoanticorpilor numiți *factori nefritici (NF)* direcți către proteinele constitutive ale complementului. C_3 este scăzut în 80 % din cazuri încă de la evaluarea inițială, iar în tipul I, în 40 % din cazuri, nivelul C_4 este scăzut. Mai pot fi întâlnite și valori scăzute ale fracțiilor C_{1q} și C_2 dar aceasta poate fi și consecința proteinuriei masive. În tipul III de GNMP, perturbările complementului sunt diferite de tipurile I și II. Astfel, valorile C_4 sunt de obicei normale, dar C_3 are valori foarte mici (sub 30mg/dL); mai sunt scăzute și alte fracții ale complementului, cum ar fi C_5 , C_6 , C_7 , C_9 .

Anatomie patologică

În tipul GNMP tip I, aspectul glomerulilor în microscopia optică (MO) este uniform, cu aspect de hipercelularizare, atât prin influx leucocitar cât și prin proliferarea celulelor mezangiale, astfel încât lumenul celor mai multe dintre capilarele glomerulare este comprimat și nu mai este vizibil (fig. nr. 1).

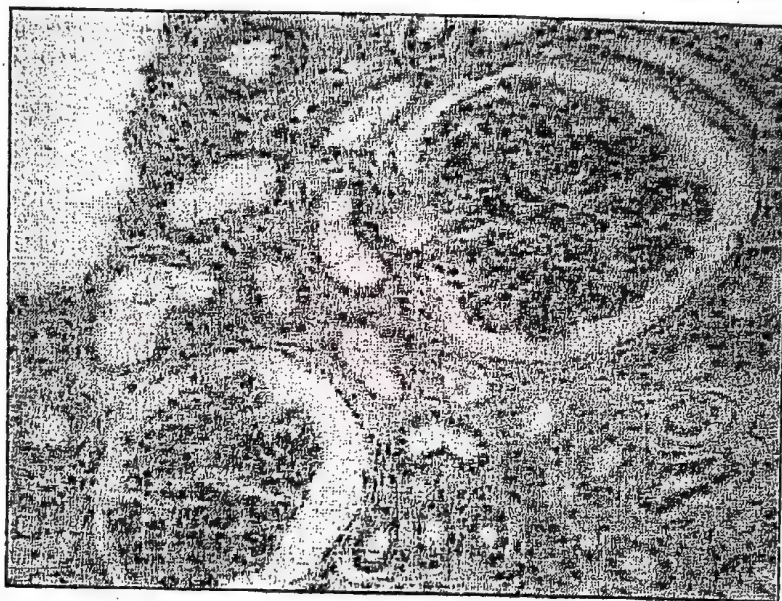


Fig. 1. GNMP – glomerul cu hipercelularitate și aspect lobulat (microscopia optică)
(DE, 12 ani – colecție personală).

În colorație argentică, peretele capilarelor glomerulare apare cu dublu contur, numită „șină de tramvai”, fiind rezultatul formării unei noi membrane bazale la locul interpoziției mezangiale. Proliferarea mezangială poate fi înlocuită cu timpul de hialinizarea centrolobulară, generând glomerulilor, progresiv, aspectul lobulat.

În GNMP tip III, proliferarea mezangială este mai puțin semnificativă ca în tipul I, și are, frecvent, o distribuție focală. Dublul contur al peretelui capilar este rar întâlnit. Aceste diferențe, însă, nu permit totuși o distincție certă între tipul I și III prin examinarea în microscopia optică.

Examinarea cu imunfluorescență poate, de obicei, să facă deosebire între cele trei tipuri de GNMP. Depozitele de C_4 nu se regăsesc niciodată în tipul III dar sunt frecvente în tipul I. C_3 , C_4 și IgG sunt prezente în depozite periferice în tipul I. În tipul III dispunerea C_3 este în mod tipic sub formă de anse mezangiale și capilare; IgG – în depozite mici cantitativ, în jumătate din cazuri.

Distribuția depunerilor de C_3 în glomeruli este în strânsă dependență cu nivelul seric al acestuia la momentul practicării biopsiei.

Patogenie

GNMP idiopatică tip I este presupusă a se datora complexelor imune circulante compuse din IgG (anticorpi)-antigen necunoscut- C_3 , care se depun în spațiul subendotelial declanșând răspunsul care include proliferarea marcată a mezangiului. Același tip de patogenie se regăsește în glomerulonefritele secundare infecțiilor, oncogenelor sau altor antigeni.

Patogenia GNMP tip III este puțin cunoscută. Absența C_4 din depozitele glomerulare și nivelul seric normal sugerează că nu e vorba de un mecanism prin complexe imune circulante. A fost raportată o corelație puternică între hipocomplementemie și prezența depozitelor subendoteliale și paramezangiale. Aceste depozite nu au fost niciodată identificate la pacienți normocomplementemici la momentul biopsiei.

În microscopia electronică, depozitele glomerulare au un aspect fin granular, omogen, dispuse de o parte și alta a membranei bazale capilare.

Evoluție

Descrierea istoriei naturale a GNMP de către Cameron și colab. (1983) care a comparat evoluția pe termen lung a unui lot de copii și adulți cu GNMP tip I și II. Autorii au semnalat prognosticul nefavorabil, indiferent de tip, cu pierderea funcției renale în 50% în 10 ani și 90% în 20 ani. În funcție de modalitatea de debut se poate estima ca evoluția va fi nefavorabilă dacă la prezentare pacientul prezintă sindrom nefrotic sau insuficiență renală.

Recurența după transplantul renal

GNMP tip I poate avea o recurență pe rinichiul transplantat în 30% din cazuri. Manifestarea este cu hematurie și proteinurie, hipocomplementemia este inconstantă. Nici o terapie nu s-a dovedit a fi eficientă. Rolul ciclosporinei este incert. Unii autori recomandă adăugarea ciclofosfamidei la terapia imunosupresivă, dar seriile de studiu sunt mici și este dificil de tras o concluzie.

Glomerulonerifrita membranoproliferativă -tipi II (boala depozitelor dense)

GNMP tip II este cel mai puțin frecventă dintre cele trei tipuri. Nu există dovezi pentru o bază genetică a acestei afecțiuni. Este mai frecvent descrisă la copii.

Prezentare și tablou clinic

La momentul diagnosticului, copilul poate prezenta edeme, hipertensiune, hematurie și proteinurie. Hematuria este întotdeauna prezentă și tabloul clinic este ca într-un sindrom nefritic acut. Prezența sindromului nefrotic este frecventă și semnează un pronostic negativ. Hipertensiunea arterială este frecventă, de asemenea, în tabloul clinic, dar prezentarea ca encefalopatie hipertensivă este rară.

Evoluția clinică este a unui sindrom nefrotic persistent, care dezvoltă HTA severă. Uneori, pacienții se prezintă cu insuficiență renală și urmează evoluția unei glomerulonefrite rapid progresive. La unele cazuri, tabloul clinic poate fi ondulant, cu dispariția semnelor clinice după debut, dispariția proteinuriei și a hematuriei dar menținerea hipocomplementemiei. Reapariția semnelor de nefrită poate surveni în condițiile unei infecții intercurrente.

GNMP tip II este considerată o afecțiune sistemică. După o perioadă destul de lungă de la debut pot persista hipocomplementemia și lipodistrofia parțială. O altă dovadă în sprijinul afirmației de boală sistemică o reprezintă faptul că în toate cazurile de transplant renal apar rapid depozite dense la nivelul membranei bazale glomerulare, adesea în absența manifestărilor de glomerulonefrită. În plus, depozitele dense de la nivelul membranei bazale glomerulare sunt similare celor regăsite la nivelul membranei bazale din sinusoidale splenice și din membrana Bruch a capilarelor sinusoidale ale ochiului.

Date de laborator

Cele mai caracteristice modificări de laborator constau în profilul complementului și prezența factorului nefritic (NF). Profilul fracțiilor complementului este caracterizat de nivelul foarte mic al C_3 care coexistă cu nivelul normal sau aproape normal ale celorlalte fracții ale complementului. Nu este regăsită scăderea properdine și a nivelului C_5 , aspecte care se întâlnesc în glomerulonefrita acută sau nefrita lupică.

Anatomie patologică

Aspectul în microscopia optică este asemănător cu celelalte tipuri, cu aspect uniform de hiper celularitate glomerulară, cu creșterea matricei mezangiale și reducerea semnificativă a numărului de capilare glomerulare la care se mai observă lumenul. Proliferarea celulară nu este atât de mare încât să crească dimensiunea glomerulului

așa cum se poate observa în GNMP de tip I. Diagnosticul de GNMP tip II este uneori stabilit prin examinare în microscopie optică cu colorație argentică, în care MBG apare îngroșată, iar depozitele dense din interior, nefiind argirofile, conferă aspect de dublu contur. Depozitele dense sunt localizate în MBG, capsula Bowman, membrana bazală tubulară.

În imunofluorescență IgG, IgA, IgM și C₄ sunt rar prezente, indicând că nu este activată calea clasică a complementului. Depozitele de C₃, însă, sunt abundente.

Microscopia electronică este esențială pentru evidențierea depozitelor dense, uneori cu aspect discontinuu, situate de regulă în lamina densa, mai rar în lamina internă. Pot fi prezente și depozite subepiteliale, paramezangial, mai ales dacă pacientul biopsiat prezintă hipocomplementemie.

Patogenie

Mecanismul patogenic al bolii nu este cunoscut. S-a crezut că nivelul hipocomplementemiei sau prezența NF sunt strâns corelate cu activitatea bolii. S-a propus ca, în acord cu frecvența asociere între deficiența diferitelor componente ale complementului și nefrită, deficiența C₃ produsă prin NF este prin ea însăși un element nefritigen.

O altă ipoteză susține că ar fi o bală a complexelor imune, cu complexe generate de infecții subclinice și care au drept consecință hipocomplementemia.

O posibilă legătură între NF și lipodistrofia parțială este bazată pe faptul că adipocitele sunt singura sursă de factor D, enzima care activează precursorii convertazei, C₃b, B în formarea pe cale alternativă a convertazei C3b, Bb. S-a dovedit că NF lizează adipocitele *in vitro* și s-a postulat că o mare concentrație de NF și factor D ar sta la baza unei distrucții adipocitare care conduce la lipodistrofie parțială.

Evoluție

În absența tratamentului, supraviețuirea renală, în primii 9 ani de la diagnostic, este de 50%. Supraviețuirea este semnificativ mai scurtă la pacienții care prezintă sindrom nefrotic.

Recurența după transplant

Rata de recurență după transplantul renal este mare, cuprinsă între 50 și 100%. Doar o parte dintre pacienții cu recurență vor prezenta proteinurie sau sindrom nefrotic, la cei mai mulți persistând hipocomplementemia. Recurența bolii pe grefon poate duce la pierderea acestuia.

Tratament

Tratament dietetic

Restricția proteică moderată (0,65-0,80 g/kg/zi) este recomandată în cazurile cu afectarea funcției renale. În cazurile cu funcție renală conservată, ingestia de proteine va fi de 1 g/kg/zi. Nu se recomandă regim hiperproteic deoarece, datorită hipermetabolismului, acesta nu va duce la îmbunătățirea stării de nutriție.

Restricția de sodiu va îmbunătăți controlul HTA și al edemelor.

Pacienților cu sindrom nefrotic le va fi recomandată o dietă săracă în colesterol.

Până în prezent nu este definită o schemă unică sau optimă pentru tratamentul GNMP. Cu toate acestea, cei mai mulți autori sunt de părere că tratamentul specific, imunosupresiv, este rezervat cazurilor care prezintă sindrom nefrotic.

Pentru cazurile de GNMP secundară, tratamentul se va adresa bolii de bază (infecții - endocardite, neoplazii, etc). Sunt raportări care semnalează beneficii ale terapiei antivirale (interferon α -2a) pentru GNMP secundare infecției cu virus hepatitic C, care induce leziune renală și crioglobulinemie.

Cazurile cu evoluție severă și/sau vasculită vor beneficia de tratament agresiv imunosupresiv și plasmafereză. Protocoalele imunosupresive uzuale includ pulso-dozele de metilprednisolon (30mg/kg/doză, max 1 g/doză, în cicluri de câte 3 doze pe săptămână, 3 săptămâni, apoi câte o doză săptămânală, 6 săptămâni), urmate de terapie de întreținere cu prednison 0,5 mg/kg, la două zile în combinație cu agenți citotoxici (ciclofosamidă oral, 2 mg/kg/zi) pentru 8-12 săptămâni. Plasmafereza ajută la îndepărtarea crioglobulinelor și a mediatorilor inflamatori.

Ciclosporina A (Sandimun), Micofenolatul de mofetil (Cell cept) și rituximabul (Mabtera - anticorpi monoclonali anti celule B)- pot fi alternative utile de terapie în cazurile refractare.

Bibliografie

1. Abbas NA, Pitt MA, Green AT, Solomon LR. Successful treatment of hepatitis B virus (HBV)-associated membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) with alpha interferon. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14(5) : 145-150.
2. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P. *Pediatric Nephrology* Vth Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.
3. Iitaka K, Moriya S, Nakamura S, et al. Long-term follow-up of type III membranoproliferative glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17(5) : 373-8.
4. Kawakaki Y, Suzuki J, Nozawa R et al. Efficiency of school urinary screening for membranoproliferative glomerulonephritis type I *Arch Dis Child*, 2002 ; 86 : 21-25.
5. Kiyomasua T, Shibataa M, Kurosu H, et al. Cyclosporin A treatment for membranoproliferative glomerulonephritis type II, *Nephron* 2002 ; 91 : 509-511.
6. Moraru E, Manifestări renale în : *Hepatita cronică la copil*, Ed. Polirom, 1999, 286-295.
7. Nakamura S, Moriya S, Koshino H, Iwanami N, Sakai T, Motoyama O, Hypocomplementemia and membranoproliferative glomerulonephritis in children. *Clin Exp Nephrol*. 2005 Mar ; 9 (1) : 31-37.
8. Schwartz R, Rothier U, Anders D, Gretz N, Schärer K, Kirschfink M, Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis : a long-term follow-up. *Ped Aller Immunol* 2001 ; 11 : 234-238.
9. Singh A, Tejani C, Tejani A. One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1999 ; 13(1) : 26-32.

Capitolul 9

GLOMERULOPATIA MEMBRANOASĂ

Mihaela Munteanu

Glomerulonefrita membranoasă (GNM) este o boală glomerulară cronică cu aspect histopatologic particular. Termenul de glomerulonefrită membranoasă a fost utilizat pentru prima dată de către Bell în 1938, într-un raport privind studierea leziunilor renale în microscopia optică la necropsiile pacienților cu sindrom nefrotic. Îmbunătățirea tehnicilor de colorare, introducerea imunfluorescenței și a microscopiei electronice, au reușit să completeze descrierea anatomopatologică a acestui tip de glomerulonefrită.

GNM idiopatică este una din cauzele cele mai frecvente de sindrom nefrotic la adult, dar la copil este mult mai rar întâlnită. Când este diagnosticată la copil, GMN este cel mai adesea o comorbiditate în boli cum ar fi lupus eritematos sistemic, hepatite cu virus B, neoplazii sau administrarea de diferite medicamente (penicilamina) (tabel nr.1). Excluzând aceste cauze, GMN idiopatică este rară la copil și prin urmare nu sunt prea multe date în ce privește incidența, prognosticul, tratamentul optim.

Anatomie patologică

Microscopie optică

La examinarea în microscopia optică, glomerulii apar de dimensiuni normale sau ușor măriți de volum. Celularitatea glomerulară este aparent normală, fără infiltrat celular inflamator sau proliferarea a celulelor mezangiale sau epiteliale. Ocazional apar crescent-uri celulare care sunt în relație cu aspectul clinic de glomerulonefrită rapid progresivă. Matricea mezangială este de normală, iar tuftul glomerular nu prezintă o lobulație excesivă. Ansele capilare sunt de regulă evidente, doar în cazurile avansate pot fi comprimate (fig.1).

TABEL NR. 1

Clasificarea glomerulopatiei membranoase la copil

Idiopatică sau primară

Asociată cu alte afecțiuni - secundară

- Infecții
 - Hepatita B
 - Sifilis congenital
 - Malarie
 - Filarioza
- Boli imunologice sau autoimune
 - Lupus eritematos sistemic
 - Boala Chron
 - Pemfigus

-
- Medicamente
 - Penicilamina
 - Neoplazii
 - Tumori ovariene
 - Neuroblastom
 - Gonadoblastom
 - Tumora Wilms
 - Diferite afecțiuni
 - Apariție *de novo* după transplant renal
 - Sindrom Fanconi
 - Anemia sickle cell
 - Diabe zaharat

Asociată cu anticorpi anti membrană bazală tubulară și anti membrană bazală glomerulară

Trombocitopenie și anemie microangiopatică

Ciroza, deficit de alfa-1 antitripsină

În stadiile precoce, tubii, vasele și interstițiul sunt normale, dar, pe măsură ce boala avansează, se remarcă atrofia tubulară progresivă, acumulare de infiltrat celular mononuclear precum și creșterea fibrozei interstițiale. Astfel, în evoluție, rinichiul poate căpăta aspectul insuficienței renale terminale.



Fig. 1. Glomerulonefrită membranoasă -microscopie optică

Imunofluorescența

Examinarea în imunofluorescență relevă un aspect „strălucitor”, cu depozite de IgG granulare, fine sau grosiere, la nivelul peretelui capilarelor glomerulare. Folosind anticorpi monoclonali anti -subclase de IgG umane, s-au identificat depozite predominante de IgG4. În glomerulonefrita membranoasă idiopatică nu s-au identificat depozite de IgG. Dacă acestea sunt prezente, se poate suspiciiona lupusul eritematos sistemic (LES) drept boală de bază, în cadrul căreia a survenit leziunea renală. Depozitele de IgA și IgM sunt variabile și au aceeași localizare ca și cele de IgG. Depozitele de complement C3 au aceeași dispoziție ca și cele de IgG și pot avea aceeași intensitate. Mai puțin semnificative sunt depozitele imune conținând alte fracții ale complementului (C1q, C4) și sunt, de asemenea, caracteristice leziunilor în LES.

Microscopia electronică

Modificările ultrastructurale din glomerulonefrita membranoasă sunt caracteristice și include prezența depozitelor electrono-dense, localizate exclusiv în spațiul subepitelial, de-a lungul peretelui capilar, și corespund depozitelor imune granulare de IgG emarcate la imunofluorescență. În spațiul subendotelial și în mezangiu nu se observă depozite electrono-dense, iar celularitatea mezangială este normală. Au fost descrise patru stadii morfologice pentru glomerulonefrita membranoasă, în funcție de mărimea depozitelor - fine, granule sau abundente și confluențe - și localizarea acestora - subepiteliale sau înglobate în membrana bazală glomerulară. Pentru copii, până în prezent nu sunt suficiente date că ar exista o corespondență între diferitele stadii histologice și manifestarea clinică sau prognosticul bolii.

Glomerulopatia membranoasă idiopatică (GMI)

Prevalență

GMI poate fi descoperită cu prilejul investigării unei proteinurii asimptomatice sau a unui sindrom nefrotic. Deoarece nu se recomandă practicarea biopsiei renale la toți copiii cu proteinurie asimptomatică și nici la toți copiii cu sindrom nefrotic, prevalența exactă a bolii nu este cunoscută la această categorie de populație. International Study of Kidney Disease in Children semnalează o prevalență de 4 cazuri la 400 copii cu sindrom nefrotic. În țara noastră nu sunt studii care să evalueze prevalența acestei afecțiuni. În experiența clinicii, într-o perioadă de 16 ani, din totalul de 56 cazuri de sindrom nefrotic corticorezistent biopsiate, au fost diagnosticate 4 cazuri de GMI reprezentând doar 7,14 %. La adult însă, GMI este cauza la 25-40 % din cazurile de sindrom nefrotic corticorezistent.

Patogenie

Patogenia GMI este necunoscută. Se crede că este o boală mediată imun, iar depozitele subepiteliale granulare sunt complexe imune. Antigenul conținut în aceste depozite și modalitatea lor de formare nu sunt pe deplin elucidate. De asemenea, nu este stabilit nici dacă pornind de la datele furnizate de imunofluorescență și microscopie electronică nu apare limpede dacă antigenul este endogen sau exogen, de proveniență renală sau non-renală, sau dacă este același pentru diferitele cazuri de glomerulonefrită membranoasă. Au fost emise mai multe ipoteze care urmează să fie verificate dar până acum este clar faptul că glomerulopatia membranoasă este o boală anticorp-mediată cu o patogenie neprecizată.

Tablou clinic și de laborator

GMI poate fi diagnosticată la orice vârstă dar în cele mai multe studii este descrisă în a doua decadă de viață, dar a fost diagnosticată și la sugar. Nu este o diferență între sexe în privința predispoziției. Proteinuria este cel mai constant semn descris iar tabloul clinic de sindrom nefrotic se regăsește în 80 - 95 % cazuri la debut. Hematuria și hipertensiunea arterială sunt prezente de la debut în 30 % din cazuri. De regulă, funcția renală este normală la debut, dar au fost descrise cazuri de glomerulonefrită rapid progresivă a căror histologie era de GMI. Complementemia este, de asemenea, normală în GMI.

Diagnostic

Pentru diagnosticul GMI nu sunt semne clinice sau analize de laborator de rutină specifice. GMI poate fi suspectată când :

- sunt prezente semne de glomerulonefrită cronică (proteinurie, hematurie cu sau fără hipertensiune arterială sau retenție azotată).
- dacă testele de laborator pentru cele mai frecvente glomerulonefrite sunt negative (complementemie normală, serologie negativă pentru sifilis, hepatita B, streptococ, absența anticorpilor antinucleari).

Corticorezistența într-un sindrom nefrotic poate, de asemenea, să sugereze GMI. Toate aceste circumstanțe vor constitui indicații pentru biopsia renală, examenul histopatologic fiind singurul în măsură să stabilească diagnosticul de certitudine.

Tratament

Tratamentul constă în imunosupresie și agenți de protecție renală (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II), precum și medicație hipolipemiantă (statine). Efectele benefice ale terapiei antiproteinurice cu inhibitori ai enzimei de conversie au fost demonstrate la adulți și sunt recomandate și la copii, deși nu sunt rapoarte pe loturi semnificative, în acest sens, la copii. Nu sunt recomandate la pacienții cu retenție azotată. Nu sunt trialuri clinice controlate cu privire la tratamentul corticosteroid sau cu alte droguri imunosupresive al GMI. Cu toate acestea, pe baza datelor de până acum, cei mai mulți autori recomandă : ca pentru copiii cu proteinurie asimptomatică, fără hipertensiune, insuficiență renală sau sindrom nefrotic, tratamentul va consta în inhibitori ai enzimei de conversie sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II ; nu vor fi tratați cu corticosteroizi sau imunosupresive deoarece au șansa de a intra în remisiune și să evolueze favorabil.

Rămâne în continuare o decizie dificilă cum vor fi tratați ceilalți copii cu GMI. În lipsa unor studii controlate dublu-orb, decizia va fi luată pe baza datelor de la adulți.

Un studiu italian a utilizat următoarea schemă : metilprednisolon iv, 30mg/kg (max 1 g), 3 zile, apoi prednison 0,4 mg/kg/yi, zilnic, pentru 27 zile. Prednisonul a fost ulterior administrat discontinuu, și introdus clorambucil (0,2mg/kg/zi) pentru o lună. Acest regim discontinuu, alternativ, pentru prednison și clorambucil a fost continuat pentru 6 luni. Rata de menținere a remisiunii la 5 ani a fost semnificativă la copiii tratați față de cei netratați.

Într-un alt studiu a fost demonstrată eficiența tratamentului cu ciclosporină A (3,5mg/kg/zi) pentru 12 luni, prin diminuarea proteinuriei și încetinirea ratei de declin a funcției renale.

Comparând diferitele scheme terapeutice folosite, cele mai promițătoare rezultate par a fi obținute folosind, în regim alternativ, prednison și clorambucil (Leukeran). Acest tratament sau tratamentul cu ciclosporină, poate fi încercat la copiii cu sindrom nefrotic persistent, cu sau fără alte semne de severitate a bolii (insuficiență renală sau hipertensiune). În general copiii tolerează bine corticosteroizii și dezvoltă rar efecte secundare severe la dozele propuse în protocolul italian (Ponticelli C et al, 1989), dar sunt posibile efecte negative cum ar fi toxicitatea gonadică, potențialul oncogenic al clorambucilului, toxicitatea renală a ciclosporinei.

În ultimii ani se discută noi posibile terapii. Astfel, pentoxifilina (1200mg/zi timp de 6 luni) care suprimă citokina TNF-alfa, a fost capabilă să reducă proteinuria la adult, în mod semnificativ și fără efecte secundare.

Este știut faptul că pacienții cu sindrom nefrotic prezintă riscul dezvoltării de tromboze venoase profunde, în particular de venă renală. Ca urmare, nu este de neglijat tratamentul profilactic anticoagulant / antiagregant deși nu este standardizat.

Evoluție

Evoluția copiilor cu GMI este variabilă. Unii, cu proteinurie asimptomatică, pot intra în remisiune spontană, alții vor prezenta sindrom nefrotic persistent, iar alții vor evolua spre insuficiență renală terminală. Hipertensiunea la debut este legată de un prognostic nefavorabil. Nu sunt suficiente date pentru a stabili frecvența remisiunilor spontane la copiii care au sindrom nefrotic la debut și care nu au fost tratați, precum și pentru a stabili relația între sex, vârstă și evoluție, insuficiența renală la debut și prognostic.

Glomerulopatia membranoasă asociată cu hepatita B

Tablou clinic și de laborator

Un copil cu glomerulopatie membranoasă asociată hepatitei B, ca și în cazul GMI, de obicei se prezintă cu sindrom nefrotic sau este diagnosticat cu ocazia investigării unei proteinurii persistente. Hematuria microscopică este frecventă, cea macroscopică fiind neobișnuită. De asemenea, foarte rar se citează prezența hematuriei microscopice fără proteinurie. Sexul masculin este mai frecvent afectat, în proporție de 75-80%, față de GMI unde afectarea este egală pentru ambele sexe.

Vârsta de debut variază în limite foarte largi, de la 2 la 16 ani. Anamneza la debut, adesea identifică semne pseudogripale, cu subfebrilitați, scăderea apetitului, vărsături, stare de disconfort, fără icter. După aceste simptome apare hematuria și

proteinuria. Totuși, cel mai obișnuit atrage atenția apariția edemelor și se stabilește diagnosticul de GM, iar prezența hepatitei este stabilită în cursul investigației afecțiunii renale. Hepatomegalia poate fi prezentă la debut.

Serologia pentru infecția cu virus hepatitic B (VHB) este pozitivă – prezența AgHBs la toți pacienții. Ac anti VHB sunt, de regulă, negativi dar este pozitiv AgHhBe la majoritatea pacienților.

Hipocomplementemia este obișnuită, fiind scăzute fracțiile C3 și C4 la debut, dar revin la valori normale în același timp în cursul evoluției. Nivelul transaminazelor este crescut la debut, iar în unele cazuri vor persista cronic. Biopsia hepatică relevă, de obicei, leziuni de hepatită cronică. GM asociată hepatitei B va fi suspectată la copiii cu semne de glomerulonefrită (proteinurie, hematurie sau sindrom nefrotic), la care este pozitiv AgHBs; diagnosticul de certitudine se va stabili prin biopsie renală. Dacă pacientul prezintă și hipocomplementemie, acest fapt va fi un argument suplimentar în favoarea diagnosticului de GM asociată hepatitei B și nu GMI.

Pe baza semnelor clinice de la debut nu se poate face un diagnostic diferențial de certitudine între forma idiopatică și cea asociată hepatitei.

Anatomie patologică

Aspectul anatomopatologic al GM asociată hepatitei B este similar cu cel din GMI și nu pot fi diferențiate, în cele mai multe cazuri. Imunofluorescența poate face diferențierea între cele două forme prin punerea în evidență a prezenței AgHBe în depozitele imune glomerulare. Este utilizat fragmentul Fab2 al anticorpilor monoclonali anti AgHBs, AgHBc, AgHBe, acesta fiind găsit pozitiv în peste 90 % din cazuri. Această caracteristică nu se regăsește în GMI.

Patogenie

Mecanismele patogenice ale GM asociată hepatitei B nu sunt pe deplin clarificate. Identificarea unei frecvențe mari a alelor DQB1*0603 la copiii din Africa de sud sugerează un rol al factorilor genetici. Prezența IgG în depozitele subepiteliale arată că aceste depozite conțin complexe imune. Formarea acestor depozite este neclară. Au fost formulate două ipoteze. Prima se referă la existența complexelor imune circulante ce conțin antigen ai VHB și anticorpii corespunzători (infecție cronică) și care sunt reținute la nivel glomerular și se depun în spațiul subepitelial pe măsură ce se formează ultrafiltratul glomerular. A doua ipoteză susține că unele particule virale liber circulante traversează membrana bazală glomerulară în procesul ultrafiltrării și se fixează subepitelial. Odată implantate, depozitele vor forma legături cu anticorpii ce traversează membrana bazală, proveniți din circulație. Prezența cvasiconstantă a

AgHBe în aceste depozite sugerează rolul important al acestuia în patogenie. Aceste ipoteze ar trebui să fie satisfăcătoare dar nu se poate explica de ce complexe imune circulante cu antigen al VHB și anticorpi sunt prezente la copii cu hepatită cronică B, dar fără GM.

Tratament și evoluție

Evoluția este variabilă, mergând de la remisiune spontană la evoluție progresivă spre insuficiență renală terminală. Tratamentul corticosteroid poate duce la remisiune în 60% din cazuri, potrivit unor studii din anii '80. Alte studii relevă, dimpotrivă, o persistență a proteinuriei în proporție de 70,60%, iar 12,3 % au prezentat boală renală progresivă după 2 ani. Durata medie a proteinuriei este de 30 luni, cu 6 luni după clearance-ul AgHBe. La copiii la care survine clearance-ul Ag HBs, obținerea remisiunii este mult mai probabilă decât la cei la care persistă.

În prezent, corticosteroizii nu mai sunt recomandați deoarece sunt capabili să inducă replicarea virală. Mai recent, rezultate favorabile au fost raportate la tratamentul cu interferon alfa, uman recombinant administrat injectabil subcutanat, de trei ori pe săptămână.

Fără tratament, 70% dintre pacienți înregistrează o creștere a proteinuriei.

Glomerulopatia membranosă asociată cu lupus eritematos sistemic (LES)

Leziunile renale pacienților cu LES pot fi, în unele cazuri, foarte greu de diferențiat de leziunile histopatologice specifice GMI. Prin urmare, în cazul identificării unor leziuni renale de tip GM, este obligatoriu de investigat posibila existență a LES ca boală de bază, chiar dacă incidența nefropatiei membranoase este mică în lupus, variind între 3-6% din cazuri. Copiii cu GM asociată LES au, de regulă, semnele clinice de suferință renală asociate cu semnele clinice extrarenale, caracteristice bolii sistemice. Manifestările clinice includ hematuria și proteinurie, cu sau fără sindrom nefrotic, cu sau fără HTA sau insuficiență renală. Sunt cazuri în care, totuși, pacienții prezintă doar semnele de nefrită dar nu și manifestări de lupus. Testele de laborator, în mod obișnuit, sunt pozitive pentru LES: Ac antinucleari, anti ADN dublu catenar, hipocomplementemie C3 și C4. Ocazional, semnele clinice sunt absente, iar testele serologice se vor pozitiva mai târziu, chiar după ani de la debutul afectării renale. Pacienții cu deficiență congenitală a componentelor complementului, sunt predispuși să facă LES, această categorie de pacienți putându-se prezenta mai întâi cu GM și apoi să dezvolte LES. Aspectele histopatologice din GM asociată LES și cele din

GMI pot fi identice. În imunfluorescență, totuși prezența unor depozite importante mezangiale de C1q, C4 și C3 ridică suspiciunea de LES: Tratamentul GM asociată LES este similar celui utilizat și în alte forme de nefrită lupică și include corticosteroizi și droguri imunosupresive.

Glomerulopatia membranoasă în grea renală

GM în cazul grefei renale se poate dezvolta *de novo* sau ca rezultat al recurenței GMI inițiale. Rata de recurență variază, la adult, între 26,3 și 50%. Rata de recurență la copii nu este stabilită datorită numărului mic de cazuri. Rata cazurilor *de novo* se estimează la 1-2%, dar au fost raportate și recurențe de 9,3% într-un studiu francez. O explicație a acestei incidențe crescute față de alte studii ar putea-o reprezenta efectuarea de rutină a biopsiei renale a grefei. La alți pacienți GM este descoperită prin evaluarea unei proteinurii sau când este suspectat rejețul de grea.

Patogenia cazurilor *de novo* nu este cunoscută. Se suspicionează influența unor cazuri care sunt dependenți de gazdă deoarece apariția GM survine și după al doilea transplant. Nu s-a demonstrat o relație cu vârsta la care se efectuează transplantul, sau la care survine boala inițială ce a determinat insuficiența renală terminală. De asemenea nu este nici o relație cu sexul pacientului, unii pacienți nu vor prezenta niciodată proteinurie, în timp ce alții vor dezvolta sindrom nefrotic; la aceștia, proteinuria poate contribui la deteriorarea funcției renale sau chiar rejeț.

Glomerulopatia membranoasă asociată cu alte infecții

GM poate fi asociată cu o serie de infecții (vezi tabelul nr.1). sifilisul congenital trebuie considerat ca diagnostic diferențial la orice sugar care prezintă sindrom nefrotic. Acești sugari vor prezenta și alte semne clinice de sifilis congenital și cei mai mulți vor prezenta și hematurie microscopică. Diagnosticul va fi confirmat prin serologia pozitivă pentru sifilis. Din punct de vedere al laboratorului, pacienții vor prezenta hipocomplementemie CH50, C3, C4 la debut, care se va normaliza după tratamentul cu penicilină. Biopsia renală va identifica leziuni similare cu GMI, exceptând depozitele de C1q care sunt în mod obișnuit prezente. Tratamentul precoce cu penicilină va conduce la remisiune completă. Acest fapt subliniază necesitatea ca medicul să știe că sunt afecțiuni curabile la vârsta de sugar, capabile să determine sindrom nefrotic, precum și că, odată tratat elementul cauzator, GM se rezolvă.

Glomerulopatia asociată cu medicamente și toxice

La adult, GM a fost raportată a fi asociată cu unele medicamente și toxice : săruri de aur, mercur, captopril, fenoprofen, penicilamina, mercaptopropionilglicina. La copil au fost raportate unele cazuri asociate cu penicilamina folosită în tratamentul cistinuriei, bolii Wilson și artritei reumatoide. În general, nu este o relație între doză sau durata terapiei și, în general, proteinuria dispare odată cu întreruperea tratamentului care a indus-o. Au mai fost semnalate cazuri și după expunerea la formaldehidă.

Glomerulopatia membranoasă asociată cu tumori

Asocierea GM cu malignități la adult a fost semnalată în cazuri de : carcinom bronhogenic, carcinom gastric, adenocarcinom de colon. La copii au fost raportate doar câteva cazuri care au intrat în remisiune după rezecția tumorală.

Glomerulopatia asociată cu alte afecțiuni

În afară de LES mai există și alte afecțiuni imune sau autoimune asociate cu GM. Astfel, au fost raportate cazuri de enteropatie, boală Crohn, pemfigus, scleroză multiplă, purpură trombocitopenică imună, sarcoidoză.

O entitate distinctă, care a fost recunoscută, o reprezintă asocierea : anticorpilor anti membrană bazală tubulară, nefrită tubulo-interstițială, sindrom Fancony și GM. Cu excepția unui singur pacient. Toți copii raportați cu această afecțiune au fost băieți, cu o singură excepție.

În tabelul nr. 1 mai sunt prezentate și alte afecțiuni ce asociază GM.

Bibliografie

1. Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, *Pediatric Nephrology* Vth Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.
2. Kher KK, Makker SP, Glomerular diseases în *Clinical Pediatric Nephrology*, McGraw-Hill Inc, 1992, 175-277.
3. Lee B, Cho H, Kang H, Ha H, Cheong H, Moon K, Lim I, Choi Y: Idiopathic membranous nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2006, 21 : 1707-1715.
4. Troyanov S, Roasio L, Pandes M, Herzenberg AM, Cattran DC : Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy : A new perspective. *Kidney Int* 2006, 69 : 1641-1648.
5. Marx BE, Marx M, Prediction in idiopathic membranous nephropathy, *Kidney Int* 1999 ; 56 : 666-673.

Capitolul 10

INFECȚIA TRACTULUI URINAR

O. Brumariu, Mihaela Munteanu

Definiții

- Infecția tractului urinar (ITU) reprezintă infectarea căilor urinare cu posibilitatea procesului infecțios de a se extinde și la parenchimul renal.
- Bacteriuria semnificativă se definește ca existența în urocultură a peste 10^5 colonii bacteriene, în cultură pură.
- ITU simptomatică asociază bacteriuria semnificativă și simptome ca disuria, micțiunile imperioase, eventual febră și lombalgii.

După sediul deosebit două tipuri principale de infecție urinară simptomatică :

- Cistita acută (ITU joasă), în care inflamația mucoasei vezicii urinare determină disurie, polachiurie, micțiuni imperioase. Febra lipsește în infecția urinară joasă.
- Pielonefrita acută reprezintă infecția bacteriană a parenchimului renal caracterizată prin febră, lombalgii, vărsături și alte semne de infecție sistemică.

Bacteriuria asimptomatică – depistată prin investigații screening și caracterizată prin bacteriurie semnificativă. Se întâlnește la copilul aparent sănătos, mai ales la fetițele de vârstă școlară.

ITU recurentă se discută în cazul episoadelor frecvente de infecție urinară simptomatică, cu intervale asimptomatice. Pot fi cauzate de diferiți germeni sau de serotipuri diferite ale aceluiași germene și nu reflectă o insuficiență în eradicarea infecției.

Recăderea infecției urinare se definește ca persistența în tractul urinar a aceleiași specii bacteriene, în ciuda tratamentului antibiotic adecvat. Recăderea este asociată adesea cu anomalii anatomice ale tractului urinar ori litiază renală.

Epidemiologie

F > B
B - mai precoce, sugar + N+N
F - recurente

Infecția urinară se întâlnește în proporție de 3-5 % la fete și 1 % la băieți cumulată pe toate vârstele. Episoadele febrile sunt și ele mai frecvente la sexul feminin (6,5 % față de 3,3 % la băieți).

Băieții sunt afectați mai precoce decât fetele (0,33 ani față de 0,48 ani), dar fetele care vor prezenta ITU recurente sunt afectate mai precoce decât cele cu infecții ocazionale (0,40 ani față de 0,52 ani).

Rata recurențelor este și ea mai crescută la sexul feminin (40 % față de 32 %), după primul episod 60-80 % din fete prezintă recurență în 18 luni.

La nou născut și la sugarul mai mic de 3 luni predomină sexul masculin, la toate celelalte vârste predominând sexul feminin.

Bacteriuria asimptomatică este mai frecventă la fete de vârsta școlară, dar se poate întâlni și la preșcolari și sugari. Decelarea ei este excepțională la băieți.

Etiologie

75-90 % dintre toate infecțiile urinare și bacteriuriile asimptomatice sunt generate de Escherichia coli, restul de Klebsiella, Proteus, Staphylococcus saprophyticus, Pseudomonas aeruginosa, mai rar virusuri (adenovirusuri).

Virulența E.coli este condiționată de următorii factori :

- prezența P fimbriilor - adezine
- aderența la uroepiteliu : tipul II manoză - rezistent este implicat în pielonefrite
- prezența receptorilor glicolipidici pe peretele uroepiteliului
- structura antigenică O și K ce limitează numărul serotipurilor generatoare de ITU înalte

Patogenie

Există o interacțiune între factori ce țin de gazdă și cei ce țin de microorganismul patogen. Infectarea tractului urinar se poate produce pe cale :

- hematogenă, frecventă la vârsta de nou născut, dar neobișnuită după această vârstă. La copilul mare poate surveni atunci când sunt implicate microorganisme foarte virulente : S.aureus, P.aeruginosa, Serratia, M. Tuberculosis

- ascendente (colonizare retrogradă, pornind de la orificiul uretral), germenii implicați fiind serotipuri cu virulența uropatogenică deosebită *E.coli* provenite din flora colică. Colonizarea căilor urinare este frecvent favorizată de uropatiile obstructive ori malformative.

Factorii dependenți de gazdă

- Anomalii anatomice în mod fiziologic aderența și proliferarea germenilor pe căile urinare este prevenită de procesul de spălare din timpul micțiunii (mecanism de apărare locală). Anomaliile aparatului urinar pot interfera cu mecanismele de apărare locală ducând la creșterea riscului de infecție. Dintre pacienți cu ITU 40-50% au malformații detectabile radiologic, 30% dintre aceștia prezentând reflux vezico-ureteral. Alte malformații mai rare sunt reprezentate de obstrucția căilor urinare la diferite niveluri, prezența diverticulilor vezicali sau a uretero-celului. Litiaza urinară predispune la stază și infecție și, de asemenea, prezența de corpi străini (catetere, sonde) facilitează infecția nosocomială.
- Aderența uroepitelială: la pacienții cu ITU recidivante, fără substrat malformativ, celulele uroepiteliale prezintă o densitate crescută de receptori pe suprafața lor, condiționând persistența și proliferarea germenilor. Mecanismele de aderență sunt neclare. Atunci când unele antigene de grup sanguin sunt prezente pe celulele uroepiteliale și secretate la suprafața celulară (indivizi „secretori”) apar rar infecții urinare, probabil prin inhibarea aderenței de receptori. Un rol similar este atribuit și deficitului local de IgA secretorii și lizozim.
- Factori bacterieni: aceștia determină virulența microorganismului infectat, care de la un anumit punct critic al multiplicării este capabil de a ascensiona din regiunea periuretrală. Membrana externă bacteriană este formată din proteine, lipide, lipopolizaharide. *Endotoxina bacteriană* (AgO) cu structură lipopolizaharidică este responsabilă de reacția sistemică (febră, stare de șoc) și determină răspunsul organismului prin anticorpi de tip IgG și IgM. Capsula bacteriană alcătuită din lipopolizaharide acide (*antigen K*). Aderența *E.coli* la uroepiteliu esențială pentru persistența în tractul urinar – este un fenomen mediat de receptori și proteine (adenozina) aflate în apendicii filiformi de suprafață – *pili sau fimbrii*. Pielonefrita este provocată de serotipurile de *E.coli* care aglutinează hematitele de om, hemaglutinare neinhibată de manoză. Aceste fimbrii sunt denumite *P-fimbriae*, iar prezența lor pe suprafața *E.coli* reprezintă un marker de virulență bacteriană. Virulența *E.coli* este semnată și de asocierea altor factori bacterieni ca producerea de *hemolizină* și producerea de *aerobactină*.

În fig. nr. 1 este prezentat schematic mecanismul patogenetic de producere a ITU.

Flora intestinală

Selectarea serotipurilor uropatogene

Colonizarea perineală și uretrală anterioară
(colonizare vaginală)

Mucoasă normală, bariere de apărare

Virulența bacteriană

→ ↓ ← Factori care țin de gazdă
(aderența uroepitelială)

CISTITE

- RVU
- obstrucția tractului urinar
- cateterisme

PIELONEFRITA ACUTĂ

Sepsis

HTA

↑ ER

Cicatrice renală

IRC

abcese
inflam. interst.

Fig. 1. Mecanismul patogenetic în ITU

Factori favorizanti ai recidivei

- Vârsta primul an de viață, colonizarea periuretrală, renunțarea la alimentația la sân, imaturitatea sistemului imun
- Factori genetici explică mecanismele de aderență bacteriană. Prezența E coli cu fimbrii tip I și II condiționează cito-aderența și lipsa inhibiției de către manoză. Prezența receptorilor glicosfingolipidici pe celulele uroepiteliale condiționează aderența 76-94 % tulpinilor E. Coli cu P fimbriae (76-94 %) ducând la episoade pielonefritice. *IgG, IgA (l. marea)*
- Deficiențe în sistemul imun: IgG sunt scăzute între 1-3 luni, iar IgA secretorii sunt absente sau aproape absente. Alimentația naturală este protectivă față de infecția urinară prin oligozaharidele din laptele matern, ce inhibă aderența E. Coli patogen la uroepiteliu
- Anomalii anatomice și genitourinare: refluxul vezico-ureteral, vezica neurogenă, vezica instabilă

Patogenia cicatricii renale

Refluxul intrarenal al bacteriei duce la eliberarea de endotoxină, ce determină chemotactism pe granulocite și fagocitoza bacteriei cu eliberare de radicali liberi de

oxigen, ce produc leziunea celulei tubulare, inflamație interstițială, microabcese și în final cicatricea renală.

Cicatricile renale sunt factori de risc pentru hipertensiune arterială și pentru progresia cicatricilor renale - „cicatricile nasc noi cicatrici” - putându-se ajunge până la insuficiența renală terminală.

Riscul pentru apariția cicatricilor renale ține de vârstă - sub 5 ani (primii 2 ani mai ales), dar nici copilul peste 5 ani nu e lipsit de risc, dar acest risc este mai mic. Febra este și ea coroborată cu riscul pentru cicatrici, mai ales atunci când se prelungește peste 24 de ore. Întârzierea tratamentului peste 48-72 ore crește șansa producerii cicatricii renale. S-a stabilit însă că nu există deosebiri semnificative între cicatricile formate în primele 2 zile și cele găsite în ziua a 5-a. Nivelul ridicat al CRP și existența RVU sunt, de asemenea, factori asociați cu risc mare pentru cicatrici.

Manifestări clinice

icter
sepsis

NN Perioada neonatală prezintă simptome nespecifice ca scădere în greutate, vărsături, instabilitate termică, meteorism, dificultăți de alimentare, icter (25%). Poate surveni și sepsis-ul cu hemoculturi pozitive.

S Perioada de sugar prezintă febră de tip septic, refuzul alimentației, iritabilitate, vărsături, diaree, meteorism, icter.

SS Copiii preșcolari și școlari prezintă un tablou mai specific cu semne de cistită (disurie, polachiurie, mictiuni imperioase), enurezis nocturn sau diurn, dureri lombare sau în flancuri (sugerează pielonefrită), febră, hematurie macroscopică, HTA (nu este obișnuită), IRA este extrem de rar raportată în asocieră cu pielonefrită acută. Unele infecții cu Proteus generează litiază (scindează ureea urinară în amoniu și CO_2 , determinând alcalinizarea urinei cu precipitarea sarurilor și formare de calculi).

HTA
IRA

NH_4^+
 CO_2^-

alcalin
↓
PP

- O formă particulară de manifestare a infecției urinare este sindromul febril prelungit.

Diagnostic de laborator

Obiectivele sunt: confirmarea diagnosticului, identificarea malformațiilor, localizarea sediului infecției.



A. Analiza urinii

- Examenul sumar de urină - leucocituria/piuria (> 10 leucocite/câmp în sedimentul urinar centrifugat sau > 250 leucocite/mm³ în urina ne-centrifugată) sunt considerate sugestive pentru ITU). Există situații de leucociturie, situații de leucociturie fără ITU: deshidratare, vaginite, iritații ureterale, meatale (litiază renală), acidoză tubulară, nefrite interstițiale, GN, polichistoza renală. Densitatea urinară poate fi scăzută în pielonefritele cronice. Proteinuria se regăsește în cantități mici, hematuria microscopică apare frecvent (uneori și macroscopică).
- Teste screening: testul nitrților (test Greiss) surprinde transformarea nitrților urinari în nitriți de către nitrat-reductaza bacteriană. Poate da rezultate fals negative în caz de poliurie, sau când bacteriile nu produc nitrat-reductază.
- Urocultura corectă presupune recoltare din jetul mijlociu urinar în recipiente sterile, fie prin cateterism ori prin puncție suprapubiană la nou născuți. Criteriul standard de diagnostic este de peste 10^5 colonii bacteriene pe ml de urină. Valori mai mici se admit când: pacientul a primit antibiotic, prezintă poliurie, în caz de uropatie obstructivă unilaterală sau când recoltarea s-a făcut prin puncție suprapubiană.

Examine de sânge

- Hemoleucograma poate prezenta leucociturie sau o formulă leucocitară deviată la stânga.
- Reactanți de fază acută pozitivi în pielonefrită.
- Hemoculturi pozitive (uneori).

Evaluare imagistică

Are ca scop descoperirea unor malformații, descoperirea de cicatrici renale (semn de cronicitate) și evaluarea funcției renale. Se consideră obligatorie investigarea imagistică pentru următoarele categorii de pacienți:

- toți copiii sub 5 ani cu ITU
- nou născuți cu ITU
- oți băieți cu ITU, indiferent de vârstă
- toate cazurile de ITU recurentă

Explorările imagistice cele mai utilizate sunt :

- Ultrasonografia : noninvazivă, relevă dimensiunile renale, modificările sistemului pielocaliceal, litiaza și se poate practica indiferent de starea bolnavului ori de funcția renală.
- Urografia intravenoasă (UIV) precizează dimensiunile renale, funcționalitatea renală, morfologia sistemului pielocaliceal, uneori prezența cicatricilor renale ori a litiazei. Nu poate fi utilizată în IRA datorită toxicității potențiale a substanțelor de contrast.
- Uretrocistografia micțională retrogradă este metoda cea mai uzuală de diagnostic al RVU. Se practică obligatoriu după minim 3 săptămâni de la sterilizarea uroculturii.
- Explorarea radioizotopică
 (DTPA - Tc^{99}) oferă date despre funcția renală (nefrograme izotopice)
 (DMSA - Tc^{99}) evidențiază cicatricile renale (se leagă de celula epitelială renală, zonele afixatoare reprezentând cicatrici)

afixare → cicatrice

- Algoritmul de investigații imagistice

- Echografia
- Uretrocistografia
- UIV - cu utilizare limitată la cazurile de hidronefroză în absența RVU, RVU la uretrocistografie, litiaza renală
- Explorarea radioizotopică cu DMSA și DTPA - Tc^{99} la bolnavii cu risc pentru substanțele iodate, ori când există suspiciune de cicatrici renale.

Strategii de diagnostic și tratament în infecția urinară

Diagnosticarea și tratamentul copiilor cu ITU înaltă trebuie să urmeze următoarele reguli fixate de Societatea Americană de Pediatrie :

- O febră inexplicabilă ce apare la un copil cu vârsta țintă (0-2ani) trebuie să fie considerată a fi produsă de ITU.
- La sugarii cu vârstă țintă și febră inexplicabilă trebuie evaluat cu grijă sindromul toxic și de deshidratare. Dacă tabloul clinic solicită antibiotice este necesar ca înainte de tratament să se recolteze urocultură pe cale invazivă prin aspirat suprapubian (ASP) - gold standard, sondaj transuretral (STU), care are sensibilitate 95 % și specificitate 99 %. În acest tip de situații metodele convenționale de diagnostic bacteriologic întârzie diagnosticul (copilul micționează cu întârziere !).

- Un copil cu vârsta țintă cu febră inexplicabilă, dar fără simptomatologie severă care să reclame antibioterapia de urgență permite 2 opțiuni :
 - obținerea unei uroculturi prin puncție suprapubiană/cateterism (ASP/STU)
 - obținerea uroculturii prin mijloace convenționale (urocultură cantitativă).
 Dacă în urocultura obținută prin ASP/ STU se decelează un număr mic de germeni, urocultura se consideră pozitivă. Dacă rezultatul nu e sugestiv pentru ITU, bolnavul e urmărit clinic, fără inițierea antibioterapiei și se completează diagnosticul.
- Diagnosticul reclamă urocultura cantitativă (gold standard) $> 100\ 000$ UFC/ ml. Semnificația uroculturii este influențată de caracterul patogen sau nepatogen al speciei izolate. Stafilococul coagulazo-negativ, Corinebacterium, Lactobacillus nu sunt relevante, putând fi consecințele unei contaminări a probei de urină. Se poate afirma că în diagnosticul ITU la copil este important să se facă corelația bacteriuriei cu leucocituria, cu contextul clinic și cel biologic, care cumulate cresc șansa unui diagnostic corect. Suplimentarea numărului de uroculturi crește șansa diagnosticului pozitiv, iar efectuarea examenului bacteriologic trebuie să fie corectă și completă. Erorile de diagnostic se pot produce în cazurile fals pozitive sau fals negative (vezi metode de diagnostic). Cazurile fals negative pot fi subdiagnosticate și netratate, spre deosebire de cazurile fals pozitive, care pot fi tratate în exces prin supradiagnosticare.
- Un copil cu vârsta țintă care prezintă sindrom toxic, este deshidratat și incapabil să se alimenteze oral necesită :
 - Spitalizare obligatorie
 - Antibioterapie parenterală până la ameliorarea stării clinice
 - Dacă funcția renală e compromisă se contraindică antibioticele nefrotoxice
 - Ulterior antibioterapia se continuă oral până la 7- 14 zile

Antibiotice mai frecvent utilizate parenteral :

- Ceftriaxona 75mg/ kgc/ zi, 1 priză/ zi
- Cefotaxime 159mg/ kgc/ zi, 4 prize/ zi
- Ceftazidime 150mg/ kgc/ zi, 4 prize/ zi
- Cefazolin 50mg/ kgc/ zi, 3 prize/ zi
- Ampicilina 100mg/kgc/ zi, 4 prize/ zi
- Tobramicina 5mg/ kgc/ zi, 3 prize/ zi

În mod cu totul excepțional, se pot utiliza aminoglicozidele : Netilmicina 5mg/kg/ zi, priză unică.

Administrarea antibioticelor oral sau parenteral este condiționată de starea clinică a bolnavului. Prezența sindromului septic și /sau a deshidratării impune începerea tratamentului în spital.

- La copilul cu vârsta țintă ce nu pare bonav, dar la care urocultura confirmă prezența ITU, se începe terapia oral. Tratamentul include ampicilina, ampiciline

regenerate (amoxicilină, amoxiclav), cefalosporine de generația a II - a (Cefaclor, Cefuroxim)

- Copilul cu vârsta țintă care nu a prezentat răspuns clinic în două zile de antibiotice trebuie reevaluat clinic, biochimic și bacteriologic.

Dacă rezoluția clinică s-a produs nu este nevoie de reevaluare bacteriologică, iar tratamentul durează 7-14 zile.

- Dacă după 7-14 zile se obține sterilizarea urinelor, copilul cu vârsta țintă va primi ulterior tratament de întreținere cu antibiotice (Cefaclor 1/3 doză de atac) până la completarea studiilor imagistice:

- ecografie renală
- după minimum 7 zile de la sterilizare se poate practica uretrocistografia
- studii radionucleare - cu doză mică de iradiere și se utilizează în urmărirea cazurilor pentru a detecta cicatricile renale acute sau cronice

- În cazul de diagnosticării malformațiilor tractului urinar sau a ITU recidivante se indică tratament de întreținere continuu, cu doze reduse (vezi prevenirea recurențelor).

- Durata antibioterapiei, definită ca intervalul de timp necesar diminuării riscului recurenței PN și a formării cicatricilor renale profilactice, este neclară. Smellie 1978, pe un lot randomizat remarcă recurență la 32% cazuri față de 64% în lotul de control (12 luni după întreruperea profilaxiei).

La copil riscul recurenței e mare, astfel încât întreruperea profilaxiei e dificilă. S-a dovedit că riscul apariției cicatricilor renale descrește cu vârsta, vulnerabilitatea maximă a rinichiului la afectați fiind până la 6 ani. Susceptibilitatea rinichiului la infecție este mai mare sub vârsta de 6 ani și descrește ulterior, fără a dispărea complet.

Un copil cu RVU care nu s-a infectat până la 6 ani datorită profilaxiei, va depăși acest risc major de a produce cicatrici renale. Cu toate acestea, dacă RVU se menține, posibilitatea de a se infecta rămâne, ca și producerea de cicatrici, perioada de risc fiind doar amânată.

Bacteriuria asimptomatică \Rightarrow NU tt (se pot selecta tulp. rez)

Cei mai mulți autori opinează pentru abținerea de la tratament, acesta putând duce la selecție de germeni virulenți, care să determine infecție simptomatică. S-a dovedit că 40-50% din cazuri se sterilizează fără tratament. Nu se semnalează alterări ale funcției renale.

În fig. 2 este figurată, schematic, atitudinea diagnostică și terapeutică în infecția urinară la copil.

*Febra și x plucabila
la copil cu pârșă 0-2 ani*
NEFROLOGIE

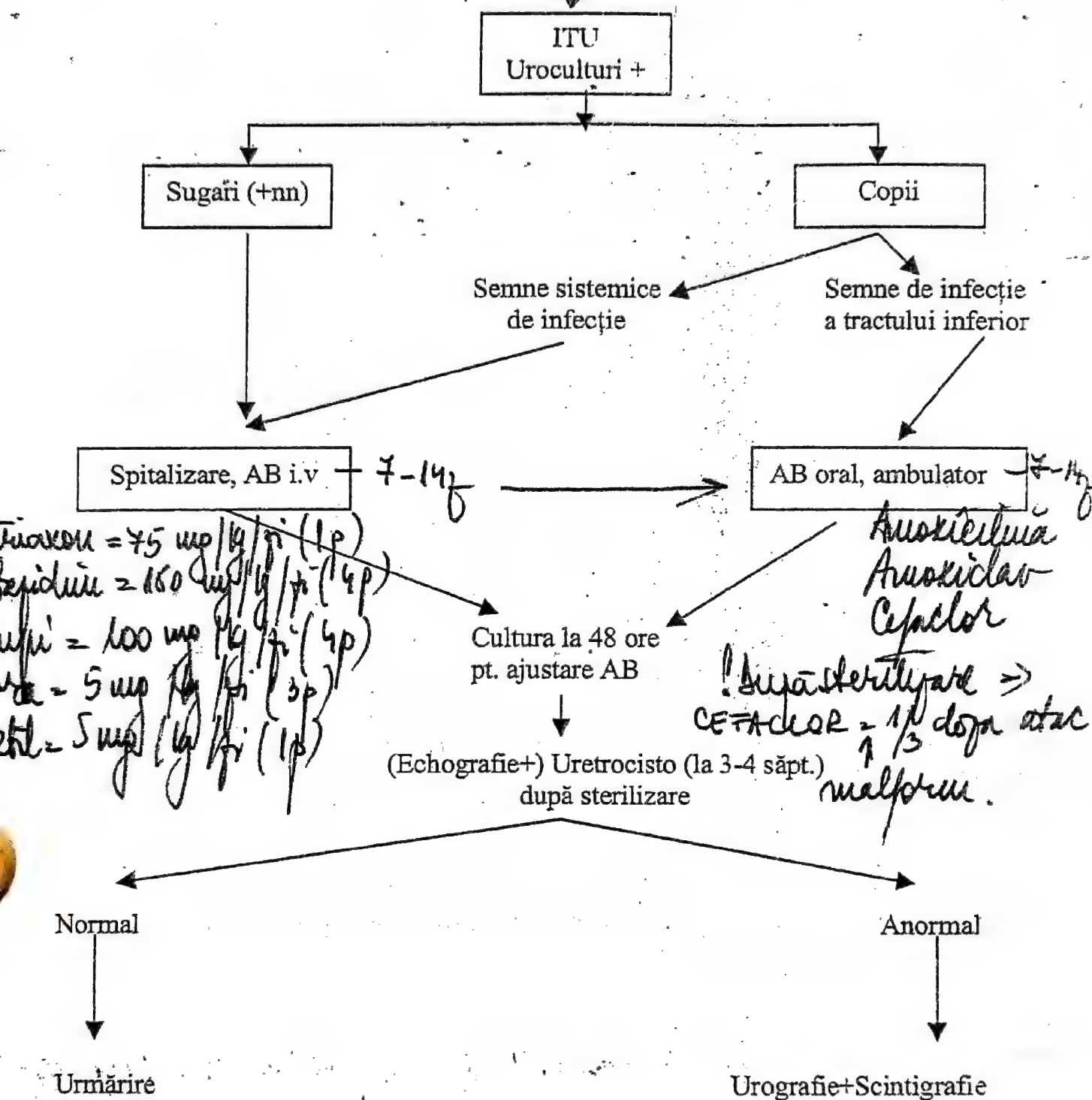


Fig. nr. 2. Atitudinea diagnostică și terapeutică în ITU la copil

Prognostic

În general, prognosticul infecțiilor urinare acute este bun. Excepție fac cazurile cu malformații obstructive, RVU, sau asociate cu vezică neurogenă, diagnosticate tardiv, după mai multe recurențe ale infecției urinare. În aceste situații există risc de

recurență, cu apariția de cicatrici cu retracția parenchimului renal, ireversibile și evoluție spre pielonefrită cronică. Pielonefrita cronică este una din cauzele cele mai frecvente de insuficiență renală terminală la copil.

Bibliografie

1. Nelson JD. 1996-1997 *Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy*. 12th ed. Williams and Wilkins ; 1996.
2. Panaretto K, Craig J, Knight J, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *J Paediatr Child Health*. Oct 1999 ; 35(5) : 454-9.
3. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*. 2003 ; 348 : 195-202.
4. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol*. 2005 ; 20 : 1043-53.
5. Schoen EJ. Circumcision for preventing urinary tract infections in boys : North American view. *Arch Dis Child*. 2005 ; 90 : 772-3.
6. Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 ; (1) : CD003772.
7. Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics*. 1999 ; 103(4) : e54.
8. Hoberman A, Chao HP, Keller DM, et al. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr*. 1993 ; 123(1) : 17-23.

Capitolul 11

REFLUXUL VEZICO-URETERAL

O. Brumariu, R. Russu

Refluxul vezico-ureteral (RVU) reprezintă fluxul retrograd anormal al urinei din vezică spre tractul urinar superior. În practica clinică, termenul de RVU descrie o anomalie primară frecventă în copilărie asociată cu infecții de tract urinar (ITU) și posibile cicatrici renale sau "nefropatie de reflux".

Incidența RVU în populația generală este de 1%. La pacienți cu ITU, incidența globală a RVU este însă mult mai mare, variind între 29-50%. Înaintea vârstei de 1 an raportul pe sexe este aproape egal, în schimb după această vârstă, RVU este de 4 ori mai frecvent la fete.

Etiopatogenie, clasificare

În mod normal ureterul terminal penetrează oblic peretele vezical după care descrie un traiect submucos înaintea deschiderii în vezică la nivelul meatului ureteral. În timpul umplerii vezicale lumenul ureterului este turtit între mucoasa vezicală și planul ferm al detrusorului creând în acest fel un mecanism de valvă ce previne refluxul. Pacienții cu RVU prezintă o alterare a mecanismului de valvă al joncțiunii uretero-vezicale.

Refluxul poate fi primar sau secundar.

RVU primar este definit printr-o anomalie intrinsecă a joncțiunii uretero-vezicale explicată prin tulburările de dezvoltare ale mugurelui ureteral din timpul organogenezei. Modificarea anatomică principală o constituie existența unui traiect ureteral submucos scurt. RVU primar este cea mai frecventă anomalie moștenită a tractului uro-genital. După Noe, RVU are o transmitere autosomal dominantă cu penetranță incompletă și expresivitate variabilă.

RVU secundar apare în afecțiuni ale tractului urinar inferior caracterizate prin obstrucții anatomice sau funcționale ale evacuării vezicale. Aceste obstrucții ce întrețin o presiune intravezicală constant crescută determină modificări ale peretelui vezical, cu lezarea secundară a mecanismului de valvă al joncțiunii uretero-vezicale.

Cea mai frecventă cauză anatomică este valva de uretră posterioară asociată cu reflux la aproximativ 50% din băieții afectați. Vezica neurogenă cu complianță redusă, disinerție sfincter-detrusor și golire incompletă, întreține o presiune intravezicală persistent crescută ce alterează mecanismul de valvă al joncțiunii uretero-vezicale, inițial normal.

Conturarea recentă în nefro-urologia pediatrică a disfuncțiilor micționale funcționale non-neurogene (instabilitate vezicală, vezică leneșă) demonstrate a se asocia frecvent cu RVU, a făcut ca distincția reflux primar-reflux secundar să nu mai fie atât de tranșantă în prezent. Unii autori susțin că aceste refluxuri sunt secundare, dobândite. În general, se consideră însă că tulburările funcționale vezicale non-neurogene, cu excepția formei severe de disinerție vezico-sfincteriană (sindromul Hinman), se integrează în cadrul complex al refluxului primar.

Principala semnificație clinică a refluxului este dată de asocierea sa cu infecțiile de tract urinar și mai ales de posibilele consecințe pe termen lung date de nefropatia asociată unora dintre cazuri.

Nefropatia de reflux

Refluxul predispune la infecția parenchimului renal prin facilitarea transportului bacteriilor din vezică spre tractul urinar superior. Reacția inflamatorie datorată infecției pielonefritice poate conduce la formarea de cicatrici.

Termenul de „nefropatie de reflux” a fost propus de Bailey în 1973 și descrie leziunile parenchimotoase renale secundare unui RVU asociat sau nu cu infecții urinare. Acest termen a înlocuit vechea terminologie de „pielonefrită cronică atrofică” (care sugera în mod fals existența unei infecții latente continue), datorită consensului că refluxul este condiția esențială apariției de cicatrici renale în absența obstrucției. Studii clinice recente au raportat însă cicatrici renale apărute după pielonefrite în absența refluxului demonstrat. Autorii acestora au subliniat rolul factorilor de virulență bacteriană. De asemenea, odată cu apariția diagnosticului prenatal al RVU, au fost descrise leziuni cicatriceale la sugari înaintea prezenței unei ITU, aceste cazuri conturând o displazie renală asociată refluxului.

Deși majoritatea cicatricilor nu au o expresie clinică, rămânând doar o descoperire radiologică, în anumite cazuri progresia nefropatiei de reflux poate conduce la HTA și insuficiența renală cronică.

HTA apare la aproximativ 20% din copiii cu nefropatie de reflux. Sistemul renină-angiotensină este probabil mecanismul principal implicat în HTA din nefropatia de reflux, declanșat de ischemia secundară leziunilor arteriale din zonele cicatriceale.

Insuficiența renală cronică secundară RVU a fost raportată la 5-10% din pacienții cu insuficiență renală terminală incluși în program de dializă sau transplant,

cu un procent chiar mai mare pentru pacienții sub 16 ani. Marea majoritate a pacienților cu nefropatie de reflux și insuficiență renală terminală prezintă glomeruloscleroză segmentală și focală, aproape întotdeauna asociată cu proteinurie. Patogeneza proteinuriei și a glomerulosclerozei la pacienții cu nefropatie de reflux și insuficiență renală progresivă este controversată. Au fost propuse mai multe mecanisme: injuria imunologică, alterările vasculare și hipertensiunea precum și alterările adaptative hemodinamice care conduc la hiperfiltrare glomerulară.

Manifestări clinice

RVU este asimptomatic. Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate prin investigarea radiologică a copiilor cu infecție de tract urinar. Când RVU a rămas nedetectat și au apărut cicatricile renale, copiii se pot prezenta cu semne ale nefropatiei de reflux: hipertensiune arterială, proteinurie, insuficiență renală cronică.

În ultimii ani ecografia fetală s-a impus ca o metodă eficientă de screening pentru depistarea malformațiilor congenitale. La aproape 1% din nou-născuții vii este depistată antenatal o anomalie congenitală a sistemului genito-urinar, cea mai frecventă fiind hidronefroza. Dintre aceste cazuri, până la o treime sunt diagnosticate postnatal cu RVU. Întrucât la evaluarea postnatală ecografia este citată a fi normală la 25% din pacienții la care cistografia a identificat reflux, se recomandă practicarea cistografiei indiferent de rezultatul ecografiei postnatale.

Evaluarea promptă a pacienților cu ITU rămâne esențială datorită prevalenței ridicate a RVU în rândul copiilor cu infecție urinară. Cicatricea renală poate apare chiar după o singură pielonefrită, acest risc fiind mai mare sub vârsta de 3 ani, dar recidiva infecției crește riscul cicatricilor progresive. Treizeci la sută dintre pacienții cu reflux prezintă deja cicatrici la momentul diagnosticului, probabil datorită infecțiilor urinare anterioare nediagnosticate. De aceea se impune evaluarea promptă a copilului mic după prima infecție documentată.

Se recomandă investigarea radiologică după primul episod de ITU la copilul sub 5 ani și în cazul recidivei infecției chiar și după această vârstă. Indicația se extinde la copilul cu ITU febrilă și la băieți, indiferent de vârstă.

Diagnostic imagistic

Cistografia micțională radiologică este o explorare dinamică care detectează prezența RVU, apreciază anatomia joncțiunii uretero-vezicale, gradul refluxului și capacitatea vezicală. Potrivit Grupului Internațional de Studiu al Refluxului se disting 5 grade de severitate:

- gradul I – reflux în ureterul inferior și mijlociu
- gradul II – reflux într-un bazinet de dimensiuni normale
- gradul III – reflux cu dilatare ușoară-moderată a ureterului și bazinetului (fig.1)
- gradul IV – reflux în ureter și bazinet cu dilatare marcată, cu applatizare sau doar ușoară bombare a calicelor
- gradul V – reflux masiv într-un ureter mult dilatat și tortuos, cu bazinet și calice mult dilatate și bombate (fig.2)



Fig. 1. RVU gradul III bilateral
(M.I., 2 ani, sex F – colecție personală)



Fig. 2. RVU gradul V
(C.M., 7 luni, sex M – colecție personală)

Unii autori consideră că sensibilitatea cistografiei poate fi îmbunătățită prin umpleri repetate ale vezicii. Uretrocistografia ciclică este însă mai invazivă, necesită iradiere suplimentară și este indicată doar la pacienți cu suspiciune majoră de reflux ce nu a fost identificat pe prima secvență.

Cistografia radioizotopică prezintă o serie de avantaje. Iradierea este mai mică și întrucât tractul urinar este monitorizat continuu în timpul umplerii, micțiunii și post-micțional fără o creștere a nivelului de iradiere, este posibilă surprinderea refluxurilor intermitente. Pe de altă parte însă, această metodă are o rezoluție anatomică mai slabă, nu permite evaluarea uretrei, iar acuratețea gradării refluxului este mai redusă. Cistografia izotopică este rezervată studiilor de urmărire a evoluției, în formele de diagnostic dificil (suspiciunea de reflux intermitent) și în screening-ul fratriilor pacienților cu reflux.

Scintigrafia renală cu DMSA este metoda de referință pentru detectarea nefropatiei de reflux. Cicatricile apar ca arii focale de diminuare a captării radiotrasorului la nivelul cortexului renal, îndeosebi la nivelul polilor, cu deformarea conturului renal.

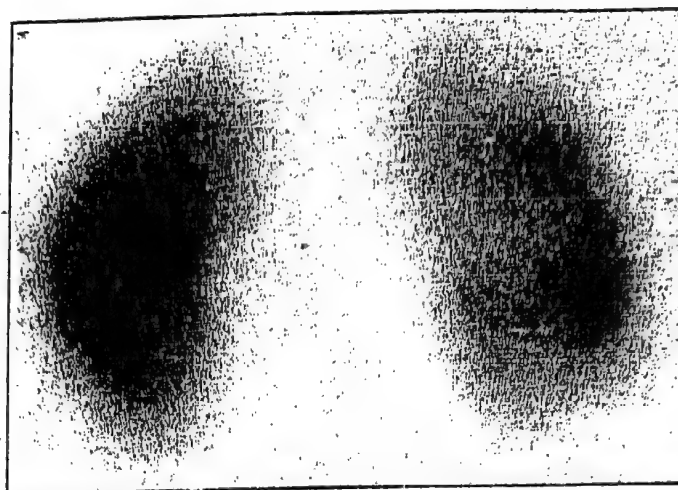


Fig. 3. Scintigrafie renală cu DMSA-cicatrici polare rinichi drept drept

În concluzie evaluarea imagistică a pacientului cu infecție urinară trebuie să înceapă cu ecografia, care oferă o apreciere foarte bună a morfologiei aparatului urinar (parenchim renal și căi excretorii) și permite diagnosticul uropatiilor obstructive, al dilatațiilor caliceale, bazinețale și ureterale. Din a 7-a zi de la inițierea tratamentului ITU se poate practica uretrocistografia radiologică. Dacă ambele investigații sunt normale, în general nu se mai continuă cu alte studii. Dacă cistografia pune în evidență refluxul, căutarea unei nefropatii de reflux se face prin scintigrafie cu DMSA. Examinarea trebuie efectuată la mai mult de 4-6 luni de la ultimul episod de pielonefrită acută, pentru a nu confunda leziunile parenchimotoase acute, cu cele cicatriceale. În cazul când aceasta nu este posibilă tehnic, se poate efectua urografia intravenoasă. Este posibil în viitor ca cistografia ultrasonografică să ocupe un loc în această strategie.

Tratament

Dacă în urmă cu 40 de ani aproape toate refluxurile erau operate, indicațiile chirurgiei s-au restrâns în prezent, lăsând loc atitudinii medicale, conservatoare.

RVU primar nu este în mod necesar dăunător tuturor pacienților doar pentru că el există. În plus, cele mai multe refluxuri se remit spontan prin alungirea tunelului submucos ce apare odată cu creșterea vezicii și a mușchilor longitudinali ai ureterului. În schimb, RVU reprezintă principalul factor de risc al gazdei pentru pielonefrită și cicatrici renale câștigate.

Principalul obiectiv al tratamentului în RVU constă în prevenirea ITU și a cicatricilor renale.

Tratamentul medical se bazează pe ipoteza că RVU primar neinfectat nu produce noi leziuni renale și că multe refluxuri se remit spontan. Studiile clinice care au

comparat tratamentul chirurgical cu cel medical la pacienți cu RVU de grade III, IV au arătat că incidența totală a ITU a fost egală între cele două grupuri (38 % și 39 %).

Se utilizează profilaxia antibiotică continuă (pentru menținerea sterilității urinii, în scopul prevenirii recurențelor ITU) cu doze de un sfert- o treime din doza terapeutică standard, administrate seara la culcare. Se preferă preparatele care determină rezistența minimă a florei fecale (cefactor, biseptol sau nitrofurantoin). Alegerea antibioticului pentru profilaxie trebuie să țină cont și de variațiile rezistenței germenilor uropatogeni dintr-o anumită arie geografică. Astfel, în serviciul nostru am întâlnit frecvent infecții urinare cu uropatogeni rezistenți la Biseptol, limitând utilizarea acestui medicament în general foarte eficient. Utilizarea ceclorului în doză de 5-7 mg/kg s-a dovedit o opțiune eficientă și bine tolerată. Efectele secundare sunt rare pentru dozele mici din profilaxie.

La pacienții cu disfuncții micționale se utilizează anticolinergice (driptane 5 mg x 2-3 / zi), instituirea unui program de micțiuni regulate (de 5-6 ori pe zi), micțiuni în 2 timpi, combaterea constipației.

Pentru monitorizarea evoluției se recomandă practicarea uroculturilor de control periodic și obligatoriu în caz de febră neexplicată sau apariția de simptome urinare. Sunt necesare cistografii seriate până la constatarea remisiunii refluxului precum și măsurarea tensiunii arteriale, taliei, greutatei, proteinuriei și creatininei serice. Practicarea unei scintigrafii cu acid dimercaptosuccinic (DMSA) se recomandă la diagnostic, pentru detectarea cicatricilor preexistente și se repetă anual.

Clasic, profilaxia antibiotică se efectuează până la înregistrarea remisiunii refluxului. Unii autori propun întreruperea profilaxiei după vârsta de 6-7 ani la copiii cu RVU ușor sau moderat, care nu au avut recăderi ITU și au un comportament micțional și al defecației normal. Această atitudine pare sigură, întrucât s-a constatat faptul că, deși cicatrici noi renale pot apare la orice vârstă, ele tind să scadă mult ca frecvență după copilăria precoce.

Un aspect important în managementul acestor pacienți îl reprezintă sensibilizarea pacientului și a familiei privind riscurile pentru viitor, explicarea necesității uroculturilor de control, a tratării cât mai precoce a recăderilor ITU, a studiilor radiologice de urmărire pe termen lung și a profilaxiei antibiotice de lungă durată.

Tratamentul chirurgical se bazează pe ideea că, în situații selectate, refluxul persistent poate genera, sau are un potențial semnificativ în a produce leziune renală sau alte complicații legate de reflux. Reimplantarea uretero-vezicală urmărește realizarea unui tunel submucos ureteral cu lungime suficientă (de 5 ori mai mare decât diametrul ureteral) și suport muscular adecvat în scopul refacerii anatomiei și funcționalității normale a joncțiunii uretero-vezicale.

În ultimii ani se utilizează tot mai frecvent tratamentul endoscopic ca alternativă la tratamentul chirurgical al refluxului persistent. Tehnica presupune injectarea unui material (deflux) înapoia orificiului ureteral, care să confere un suport pe care să fie colabat ureterul terminal în timpul umplerii vezicale și a contracției. Are avantajele

unei tehnici simple, ce poate fi efectuată în ambulatoriu, cu morbiditate mai mică și un cost mai redus, comparativ cu chirurgia.

Astăzi, cei mai mulți autori sunt de acord că managementul medical este potrivit pentru pacienți cu reflux ușor și moderat (I-III) și refluxul de orice grad la copilul sub 1 an. Indicația primară pentru chirurgie este apariția ITU necontrolate sub profilaxie. Alte rațiuni pentru indicarea tratamentului chirurgical includ slaba complianță la tratamentul medical sau intoleranța la medicație. RVU primar sever (grad V) ce persistă după vîrsta de 1 an trebuie corectat chirurgical. Controversele cele mai mari apar în jurul managementului optim pentru RVU grad IV. O perioadă de observare și tratament medical este recomandată pentru cele mai multe cazuri de acest fel. Managementul medical este la fel de eficient ca și chirurgia pentru menținerea funcției renale. Întrucît remisiunea spontană este mică după 5 ani de urmărire, se ia în discuție intervenția chirurgicală.

Bibliografie

1. Arant B Jr.: Vesicoureteral Reflux and Evidence based management. J Pediatr, 2001, 129: 620-621.
2. Smellie J, Jodal U et al: Outcome at 10 years of severe vesicoureteral reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. J Pediatr, 2001, 139: 656-663.
3. Rushton HG: Vesicoureteral reflux and scarring. In Pediatric Nephrology, Barratt TM, Avner DE, Harmon WE (eds), 4th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 851-866.
4. Herndon C. D. A. McKenna, P. H., Kolon, T. F., Gonzales, E. T., Baker, L. A. and Docimo, S. G.: A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. J Urol, 1999, 162: 1203-1207.
5. Houston T, Chen et al: Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux. J Urol, 2001, 166(4): 1465-1469.
6. Elder, J. S., Peters, CA, Arant BS Jr. et al: Pediatric vesicoureteral reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. J Urol, 1997, 157: 1846-1850.
7. Atala A, Keating M: Vesicoureteral Reflux and Megaureter. In Walsh P, Pelik A, Vaughan D, Wein A(eds), Campbell's Urology, 8th edition, WB Saunders, 2002: 2053-2097.
8. Chandra M, Maddix H: Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux, J Pediatr 2000, 136 (6): 754 - 759.
9. Godley ML: Vesicoureteral reflux: pathophysiology and experimental studies, in Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PD (eds): Pediatric Urology, W.B.Saunders Company, 2001: 359 - 379.

LISTA ABREVIERILOR

AAD	- anemie aplastică dobândită
ABD	- Anemia Blackfan -Diamond
ACJ	- artrita cronică juvenilă
AF	- anemie Fanconi
ALG	- globulina antilimfocitară
AND	- acid dezoxiribonucleic
ATG	- globulina antitimocitară
ATP	- adenzin trifosfat
ADP	- adenzin difosfat
BT	- bilirubina totală
CFU-E	- celulă medilară progenitoare pe linie eritrocitară
CFU-GM	- celulă medilară progenitoare pe linie mielocitară
CFU-M	- celulă medilară progenitoare pe linie megacariocitară
CHEM	- concentrația medie a hemoglobinei eritrocitare
CID	- coagulare intravasculară diseminată
CyA	- ciclosporina A
DDAVP	- desmopresină
DEB	- diepoxibritan
DGP	- diglicerofosfat
EACA	- acid epsilon aminocaproic
EBV	- virus Epstein Barr
EPO	- eritropoetină
FEP	- porfirine eritrocitare libere
G6PH	- glucozo-6-fosfat dehidrogenază
GM-CSF	- factor de stimulare a coloniilor granulocitare
GSFS	- glomeruloscleroză segmentară și focală
Hb	- hemoglobin
HEM	- hemoglobin eritrocitară medie
HIV	- virusul imunodeficienței umane
HPN	- hemoglobinuria paroxistică nocturnă
Ht	- hematocrit
IFN	- interferon
IgM, A, G	- imunoglobuline M, A, G
IL	- interleukină
IRC	- insuficiență renală cronică
LAM	- leucemie acută mieloblastică
LCR	- lichid cefalorahidian

LDH	- lactic dehidrogenază
LES	- lupus eritematos sistemic
NADPH	- nicotinamid dinucleotid fosfat
PAI	- inhibitorul activatorului de plasminogen
PDF	- produși de degradare a fibrinei
PGE	- prostaglandină E
PGI	- prostaglandină I
PTI	- purpura trombocitopenică idiopatică
PTT	- timp parțial de tromboplastină
PT	- timp de protrombină
RAA	- reumatismul articular acut
TNF	- factor de necroză tumorală
TS	- timp de sângerare
VEM	- volum eritrocitar mediu
VHC	- virus hepatitic C
VWF	- factor von Willebrand
TAR	- trombocitopenie - absența radiusului
(sindrom)	
CMV	- virus citomegal
LAL	- leucemie acută limfoblastică
BH	- boală Hodgkin
HIB	- Haemophilus influenzae tip B
Rt	- radioterapie
LMNH	- limfomul malign non-Hodgkin
VCS	- vena cava superioară
MTX	- metothrexat
CTX	- ciclofosfamida
PDN	- prednison
VCR	- vincristina
HD	- High-dosis
ADH	- hormon antidiuretic
LMC	- leucemii mieloide cronice
LMMJ	- leucemia mielomonocitară de tip juvenil
BMT	- transplant de maduvă osoasă
LAP	- leucemie acută promielocitară
ATRA	- acidul all-trans-retinoic
AVM	- acid vanil-mandelic
VIP	- peptidul vaso-intestinal
GFR	- rata filtrării glomerulare
ClCr	- clearance de creatinină
PBR	- puncția biopsie renală
IMC	- indicele de masă corporală
ABPM	- Ambulatory Blood Pressure Monitoring
ARP	- activitatea reninei plasmatice
DOCA	- deoxi-corticosteronul

SRAA	-	sistemul renină-angiotensină-aldosteron
VEC	-	volumul extracelular
AG II	-	angiotensina II
Pg	-	prostaglandinele
FDL	-	factorul endogen digitalin-like
SNS	-	sistemul nervos simpatic
ET	-	endotelină
ON	-	oxidul nitric
ONS	-	oxid nitric sintetaza
EDRF	-	factorul de relaxare derivat din endoteliu
HVS	-	hipertrofia ventriculară stângă
ATS	-	ateroscleroză
GNA	-	glomerulonefrita acută
SHU	-	sindromul hemolitic și uremic
FNA	-	factorul natriuretic atrial
CS	-	corticosteroizi
cAMP	-	ciclic adenosin monofosfat
ECMO	-	oxigenare prin membrane extracorporeală
IRA	-	insuficiența renală acută
IECA	-	inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinogenului
IGF-1	-	factorul de creștere insulin-like 1
AINS	-	anti-inflamatorii non-steroidiene
UIV	-	urografie intravenoasă
RA	-	rezerva alcalină
IC	-	insuficiența cardiacă
PDGF	-	factorul de creștere derivat plachetar
PAF	-	factorul activator plachetar
GH	-	hormonul de creștere
BMI	-	Body Mass Index
STH	-	hormonul somatotrop
CRP	-	proteina C reactivă
PTH	-	parathormonul
rHuEPO	-	eritropoietina umană recombinantă genetic
CMP	-	cardiomiopatia
AUC	-	arteriolopatia uremică calcifiantă
LPL	-	lipoprotein lipaza
MCP1	-	proteina chemotactică monocitară 1
TGF	-	factorul de creștere tumoral
GSFS	-	glomeruloscleroza segmentală și focală
MBG	-	membrana bazală glomerulară
ME	-	microscopia electronică
CIC	-	complexe imune circulante
GNAPS	-	glomerulonefrita acută post-streptococică
GNC	-	glomerulonefrite cronice
IRT	-	insuficiența renală terminală

LISTA ABREVIERILOR

GNMP	- glomerulonefrita membrano-proliferativă
NF	- factori nefritici
GNM	- glomerulonefrita membranoasă
GMI	- glomerulopatia membranoasă idiopatică
VHB	- virus hepatitic B
AgHBs	- antigen hepatitis Bs
ITU	- infecția tractului urinar
RVU	- reflux vezico-ureteral
UFC	- unități formatoare de colonii
ASP	- aspirat suprapubian
STU	- sondaj trans-uretral
LDL	- Low Density Lipoprotein
VLDL	- Very Low Density Lipoprotein
HDL	- High Density Lipoprotein
TGB	- tireoglobulina
TSH	- hormonul tireostimulant
ASLO	- anticorpii antistreptolizina O
CIC	- Clean Intermittent Catheterization
ECA	- enzima de conversie a angiotensinogenului
EPA	- edem pulmonar acut
MRSA	- stafilococ auriu metecilino-rezistent
DMSA	- acid dimercaptosuccinic